

Langman

Embriología médica

Con orientación clínica

8ª edición

T.W. Sadler

EDITORIAL MEDICA
panamericana



LIPPINCOTT
WILLIAMS
& WILKINS



Langman

Embriología médica
Con orientación clínica

8ª edición

T.W. Sadler

El texto clásico en su octava edición... agrega sólo la cantidad de información sobre biología del desarrollo necesaria para complementar el nuevo material clínico en genética.

Esta nueva edición de *Embriología médica de Langman* integra la biología del desarrollo y la morfología y suministra información esencial sobre la biología del desarrollo a nivel molecular para una mejor comprensión de las causas genéticas de los defectos congénitos. Conserva el formato conciso que permite conocer los fundamentos de la materia en un tiempo corto.

Como novedad, las orientaciones clínicas integran la información sobre el desarrollo anormal en relación con el desarrollo normal, lo cual facilita un modo de aprendizaje más lógico.

Este texto ayuda a que los estudiantes pongan en práctica los principios embriológicos en casos reales, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento y la prevención de los defectos congénitos.

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

Índice

Prefacio	VII
I. Embriología general	I
1. Gametogénesis: conversión de las células germinales en gametos masculinos y femeninos	3
2. Primera semana de desarrollo: de la ovulación a la implantación	30
3. Segunda semana de desarrollo: disco germinativo bilaminar	48
4. Tercera semana de desarrollo: disco germinativo trilaminar	60
5. Tercera a octava semana: el período embrionario	81
6. Tercer mes al nacimiento: el período fetal y los defectos congénitos	109
7. Membranas fetales y placenta	132
II. Embriología especial	155
8. Sistema esquelético	157
9. Sistema muscular	181
10. Cavidades corporales	191
11. Sistema cardiovascular	201
12. Aparato respiratorio	252
13. Aparato digestivo	262
14. Aparato urogenital	294
15. Cabeza y cuello	334
16. Oído	370
17. Ojo	381
18. Sistema tegumentario	392
19. Sistema nervioso central	398

III. Apéndice	443
Respuestas a los problemas	445
Créditos de figuras y cuadros	457
Índice analítico	465

Parte I

Embriología general

1 Gametogénesis: conversión de las células germinales en gametos masculinos y femeninos

El desarrollo comienza con la fecundación, proceso por el cual el gameto masculino, el **espermatozoide**, y el gameto femenino, el **ovocito**, se unen para dar origen al **cigoto**. Los gametos son derivados de las células germinales que aparecen en la pared del saco vitelino en la tercera semana de desarrollo (fig. 1-1). Desde esta localización, esas células emigran por movimientos ameboides hacia las gónadas en desarrollo, a las cuales llegan hacia el final de la quinta semana. Su número se incrementa por divisiones mitóticas durante la migración y también cuando llegan a la gónada. Como preparación para la fecundación, las células germinales siguen el proceso denominado **gametogénesis**, que incluye la **meiosis** para reducir el número de cromosomas, y la **citodiferenciación** para completar su maduración.

Teoría cromosómica de la herencia

Los rasgos de un nuevo individuo son determinados por **genes** específicos presentes en **cromosomas** heredados del padre y de la madre. Los humanos tienen 100.000 genes aproximadamente en los 46 cromosomas. Los genes que se localizan en el mismo cromosoma tienden a ser heredados juntos y por esta razón se conocen como genes ligados. En las células somáticas, los cromosomas se presentan como 23 pares de **homólogos** para formar el número **diploide** de 46. Hay 22 pares de cromosomas apareados, los **autosomas** y un par de **cromosomas sexuales**. Si el par de cromosomas sexuales es **XX**, el individuo es genéticamente femenino; si el par es **XY**, el individuo es genéticamente masculino. Un cromosoma de cada par proviene del **gameto** materno, el **ovocito**, y el otro componente del par proviene del gameto paterno, el **espermatozoide**. Así, cada gameto contiene un número haploide de 23 cromosomas y la unión de los gametos en la **fecundación** restaura el número diploide de 46.

MITOSIS

Mitosis es el proceso por medio del cual una célula se divide, dando origen a dos células hijas que son genéticamente idénticas a la célula madre (fig. 1-2). Cada célula hija recibe el complemento total de 46 cromosomas. Antes de que una célula entre en mitosis,

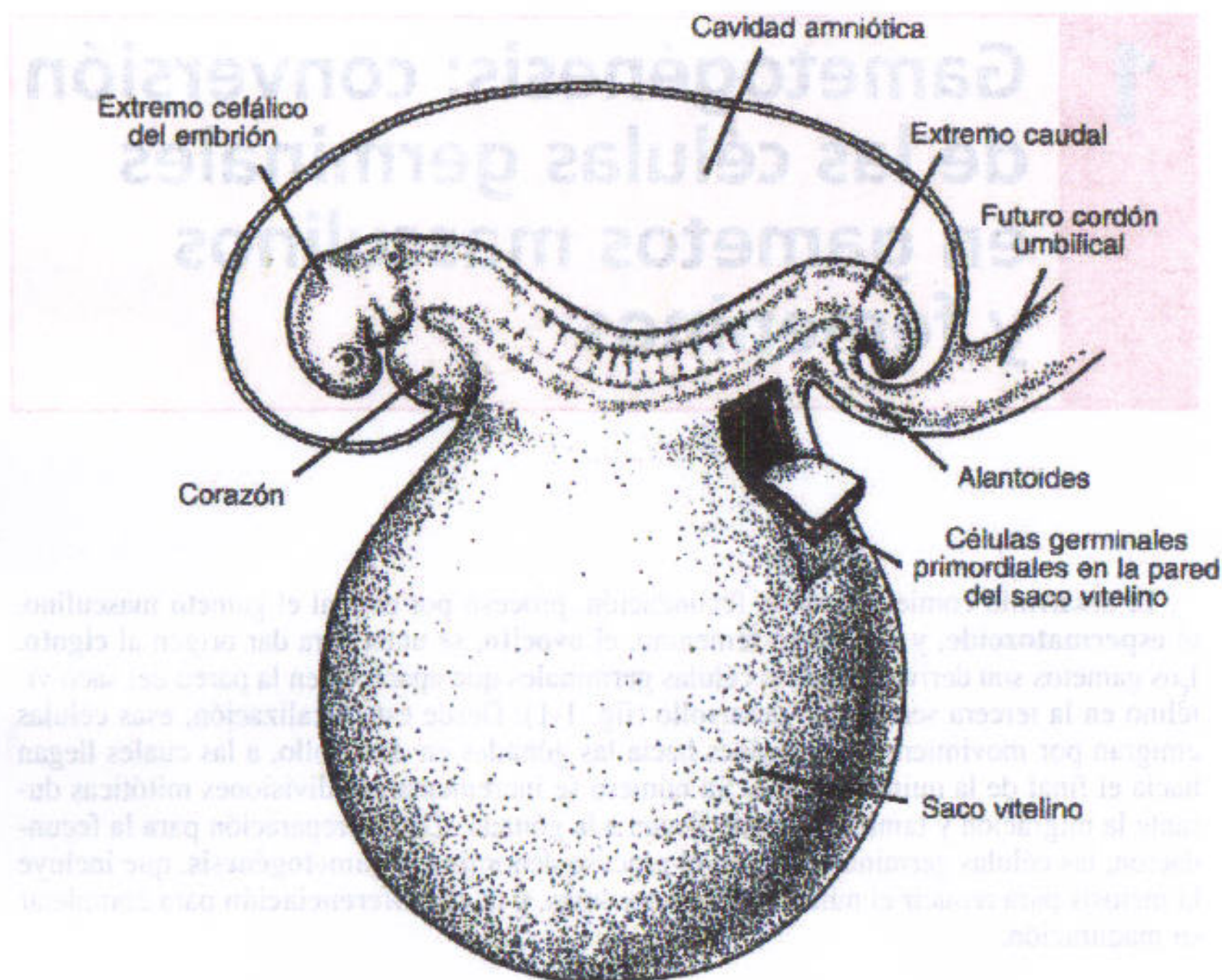


Fig. 1-1. Un embrión al final de la tercera semana, en el cual se advierte el sitio que ocupan las células germinales primordiales en la pared del saco vitelino, cerca de la inserción del futuro cordón umbilical. Estas células migran desde esta localización hacia la gónada en desarrollo.

cada cromosoma replica su ácido desoxirribonucleico (DNA). Durante esta fase de replicación los cromosomas son extremadamente largos, están dispersados en forma difusa en el núcleo y no pueden ser reconocidos con el microscopio óptico. Al comienzo de la mitosis, los cromosomas empiezan a enroscarse, a contraerse y condensarse; estos eventos señalan el principio de la profase. Cada cromosoma consiste ahora en dos subunidades paralelas, las **cromátidas**, que se encuentran unidas en una región estrecha común a ambas denominada **centrómero**. Durante la profase, los cromosomas continúan condensándose y se vuelven más cortos y gruesos (fig. 1-2A), pero sólo en la prometafase se pueden distinguir las cromátidas (fig. 1-2B). En el curso de la metafase los cromosomas se alinean en el plano ecuatorial y entonces resulta claramente visible su estructura doble (fig. 1-2C). Cada cromosoma está unido por **microtúbulos** que se extienden desde el centrómero hasta el centríolo, formando el **huso mitótico**. Poco después, el centrómero de cada uno de los cromosomas se divide, señalando el comienzo de la anafase, seguida por la migración de las cromátidas hacia los polos opuestos del huso. Por último, durante la telofase los cromosomas se desenrollan y alargan, la envoltura nuclear se reconstituye y el citoplasma se divide (fig. 1-2D y E). Cada célula hija recibe la mitad del material cromosómico duplicado y de este modo conserva el mismo número de cromosomas que el de la célula madre.

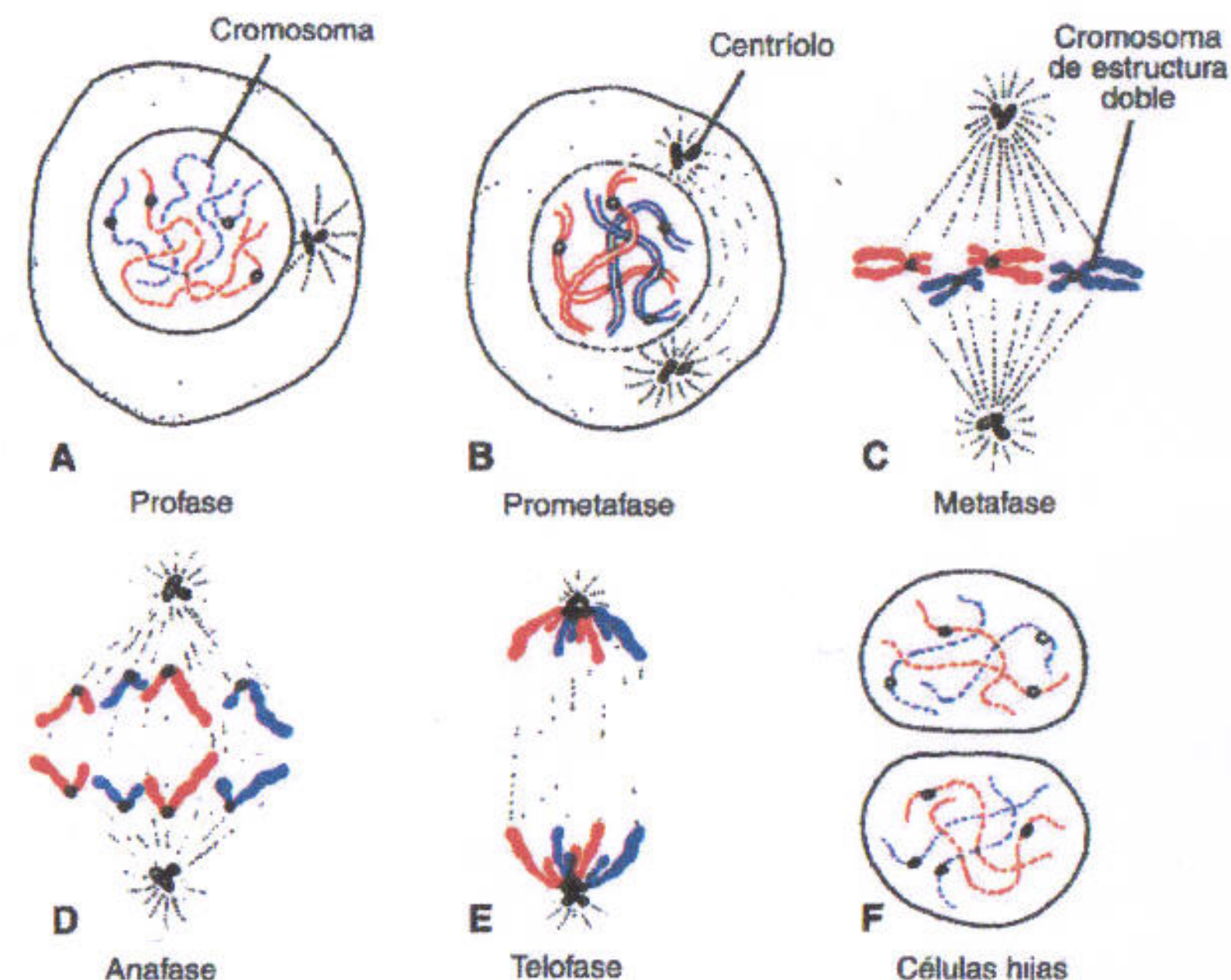


Fig. 1-2. Diferentes etapas de la mitosis. En la profase se ven los cromosomas como hebras delgadas. Las cromátidas dobles resultan claramente visibles como unidades individuales durante la prometafase. Durante la división los miembros de un par de cromosomas no se aparean en ningún momento. Azul: cromosomas paternos; rojo: cromosomas maternos.

MEIOSIS

La **meiosis** es la división celular que se produce en la **célula germinal** para generar los gametos femenino y masculino, ovocitos y espermatozoides, respectivamente. Durante la meiosis se efectúan dos divisiones celulares sucesivas, la **meiosis I** y la **meiosis II**, que reducen el número de cromosomas a un número haploide de 23 (fig. 1-3). Igual que en la mitosis, las células germinales, femeninas y masculinas (**ovocitos** y **espermatoцитos primarios**), replican su DNA al comienzo de la primera división meiótica, de forma tal que cada uno de los 46 cromosomas se duplica y queda constituido por dos cromátidas hermanas. Pero, a diferencia de lo que ocurre en la mitosis, los **cromosomas homólogos** se **aparean** alineados entre sí mediante un proceso denominado **sinapsis**. El apareamiento es exacto y punto a punto, excepto para la combinación de los cromosomas X-Y. Luego, los homólogos apareados se separan quedando uno para cada una de las dos células hijas. Poco tiempo después la meiosis II separa las cromátidas hermanas. Finalmente cada gameto contiene 23 cromosomas.

Entrecruzamiento

Los denominados entrecruzamientos (**cross-overs**) son eventos críticos que se producen durante la meiosis I y consisten en el **intercambio de segmentos de cromátidas**

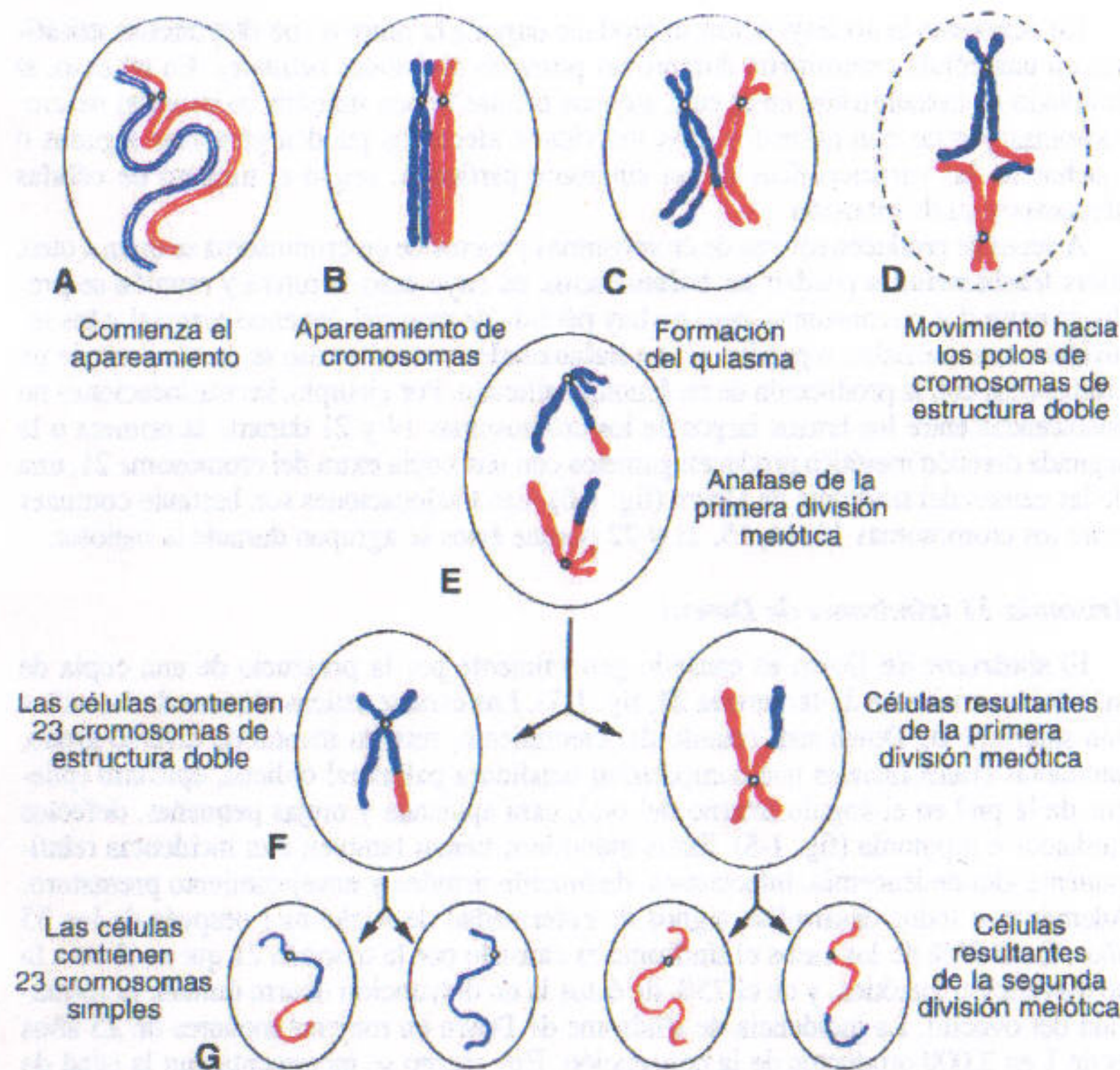


Fig. 1-3. Primera y segunda divisiones meióticas. A. Los cromosomas homólogos se acercan mutuamente. B. Los cromosomas homólogos se aparean y cada miembro del par está formado por dos cromátidas. C. Los cromosomas homólogos íntimamente apareados intercambian fragmentos de cromátidas (*cross-over*). Obsérvese el quiasma. D. Los cromosomas de estructura doble se apartan. E. Anafase de la primera división meiótica. F y G. Durante la segunda división meiótica los cromosomas de estructura doble se separan en el centrómero. Al terminar la división, en cada una de las cuatro células hijas, los cromosomas son diferentes entre sí.

entre cromosomas homólogos apareados (fig. 1-3C). Los segmentos de cromátidas se rompen y son intercambiados entre cromosomas homólogos separados. Durante la separación de los cromosomas homólogos, los sitios de intercambio permanecen transitoriamente unidos y la estructura cromosómica tiene en estas circunstancias un aspecto similar a la letra X y se denomina **quiasma** (fig. 1-3C). En cada meiosis I se producen 30 a 40 entrecruzamientos (1 o 2 por cromosoma), **que son más frecuentes entre los genes localizados distantes entre sí en un cromosoma**.

Como resultado de las divisiones meióticas a), la variabilidad genética es incrementada a través del entrecruzamiento, que crea nuevos cromosomas, y a través de una distribución al azar de cromosomas homólogos en las células hijas; y b) cada célula germinal contiene un número haploide de cromosomas, de modo tal que la fertilización restaura el número diploide de 46 cromosomas.

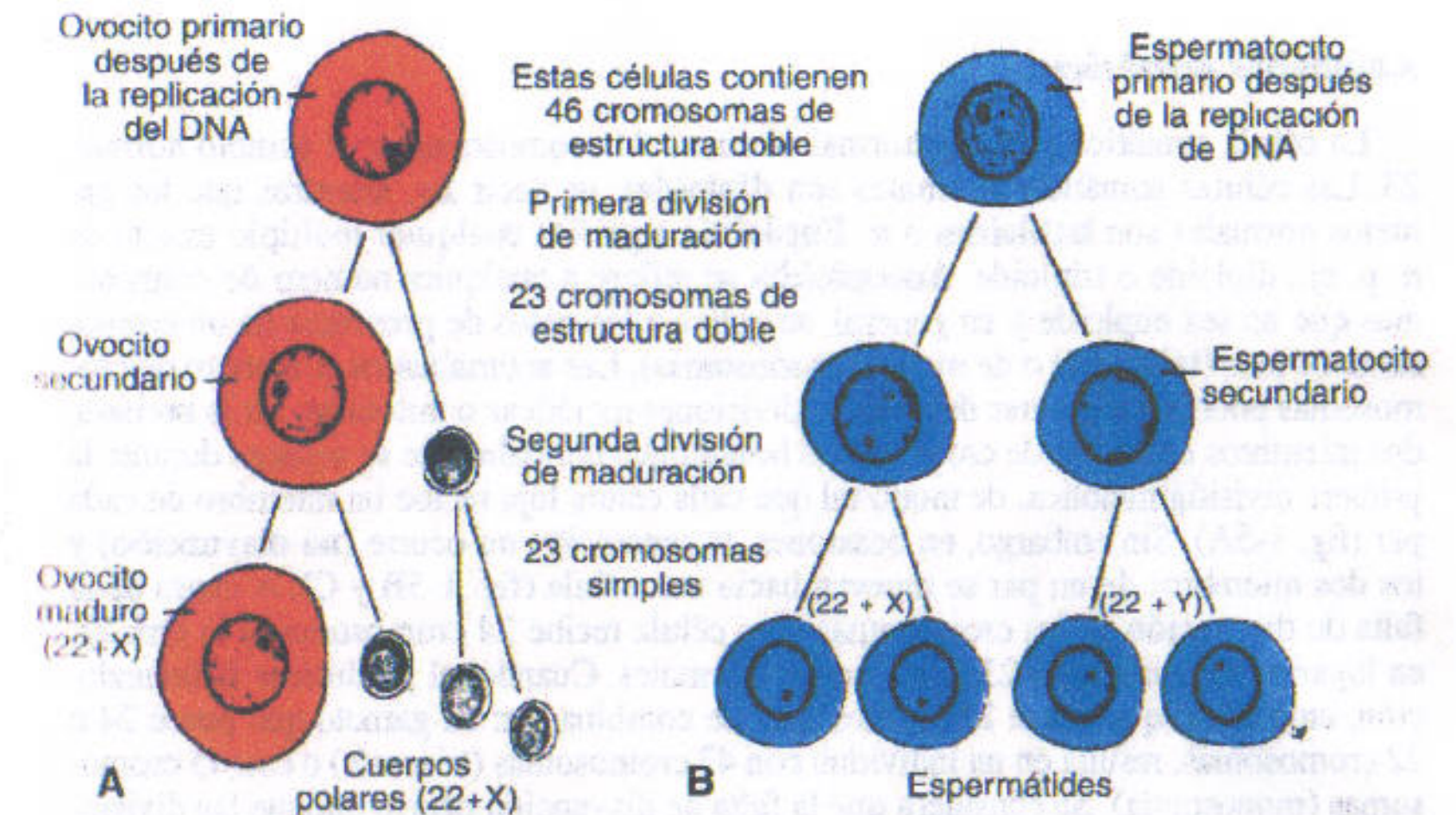


Fig. 1-4. Fenómenos que ocurren durante la primera y la segunda división de la maduración. A. La célula germinal primordial femenina (ovocito primario) sólo produce un gameto maduro, el ovocito maduro. B. La célula germinal primordial masculina (espermatozoida) produce cuatro espermátides, cada una de las cuales se convierte en espermatozoide.

Cuerpos polares

También durante la meiosis un ovocito primario da origen a cuatro células hijas, cada una con 22 cromosomas más un cromosoma X (fig. 1-4A). Sin embargo, sólo una de estas células llegará a convertirse en un gameto maduro, el ovocito; las otras tres, los **cuerpos polares**, reciben poco citoplasma y degeneran durante su posterior desarrollo. De forma similar, un espermatozoida da origen a cuatro células hijas, dos con 22 cromosomas más un cromosoma X y dos con 22 cromosomas más un cromosoma Y (fig. 1-4B). Pero, en contraste con la formación del ovocito, las cuatro células se transforman en gametos maduros.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Defectos congénitos y abortos espontáneos: factores cromosómicos y genéticos

Las **anomalías cromosómicas**, que pueden ser **estructurales** o **numéricas**, son una importante causa de defectos congénitos y abortos espontáneos. Se estima que el 50% de las concepciones terminan en aborto espontáneo y que el 50% de estos abortos presentan anomalías cromosómicas importantes. En consecuencia, alrededor del 25% de los productos de la concepción tienen un defecto cromosómico importante. Las anomalías cromosómicas más comunes encontradas en abortos son 45,X (síndrome de Turner), triploidia y trisomía 16. Las anomalías cromosómicas representan también el 7% de los defectos congénitos más importantes, en tanto que las **mutaciones de genes** representan un 8% adicional.

Anomalías numéricas

La célula somática humana normal contiene 46 cromosomas y el gameto normal, 23. Las células somáticas normales son **diploides**, es decir $2n$, mientras que los gametos normales son **haploides** o n . **Euploidía** significa cualquier múltiplo exacto de n , p. ej., diploide o triploide. **Aneuploidía** se refiere a cualquier número de cromosomas que no sea euploide y en general, se aplica a los casos de presencia de un cromosoma de más (**trisomía**) o de menos (**monosomía**). Las anomalías en el número de cromosomas podrían originarse durante las divisiones meióticas o mitóticas. En la **meiosis**, dos miembros de un par de cromosomas homólogos normalmente se separan durante la primera división meiótica, de modo tal que cada célula hija recibe un miembro de cada par (fig. 1-5A). Sin embargo, en ocasiones, la separación no ocurre (**no disyunción**) y los dos miembros de un par se mueven hacia una célula (fig. 1-5B y C). A causa de la falta de disyunción de los cromosomas, una célula recibe 24 cromosomas y la otra 22, en lugar de recibir ambas 23 cromosomas normales. Cuando, al producirse la fecundación, un gameto que posee 23 cromosomas se combina con un gameto que posee 24 o 22 cromosomas, resulta en un individuo con 47 cromosomas (trisomía) o con 45 cromosomas (monosomía). Se considera que la falta de disyunción ocurre durante las divisiones meióticas primera o segunda de las células germinales y puede afectar a cualquier cromosoma autosómico o sexual. La incidencia de anomalías cromosómicas aumenta con la edad de la madre, sobre todo a partir de los 35 años.

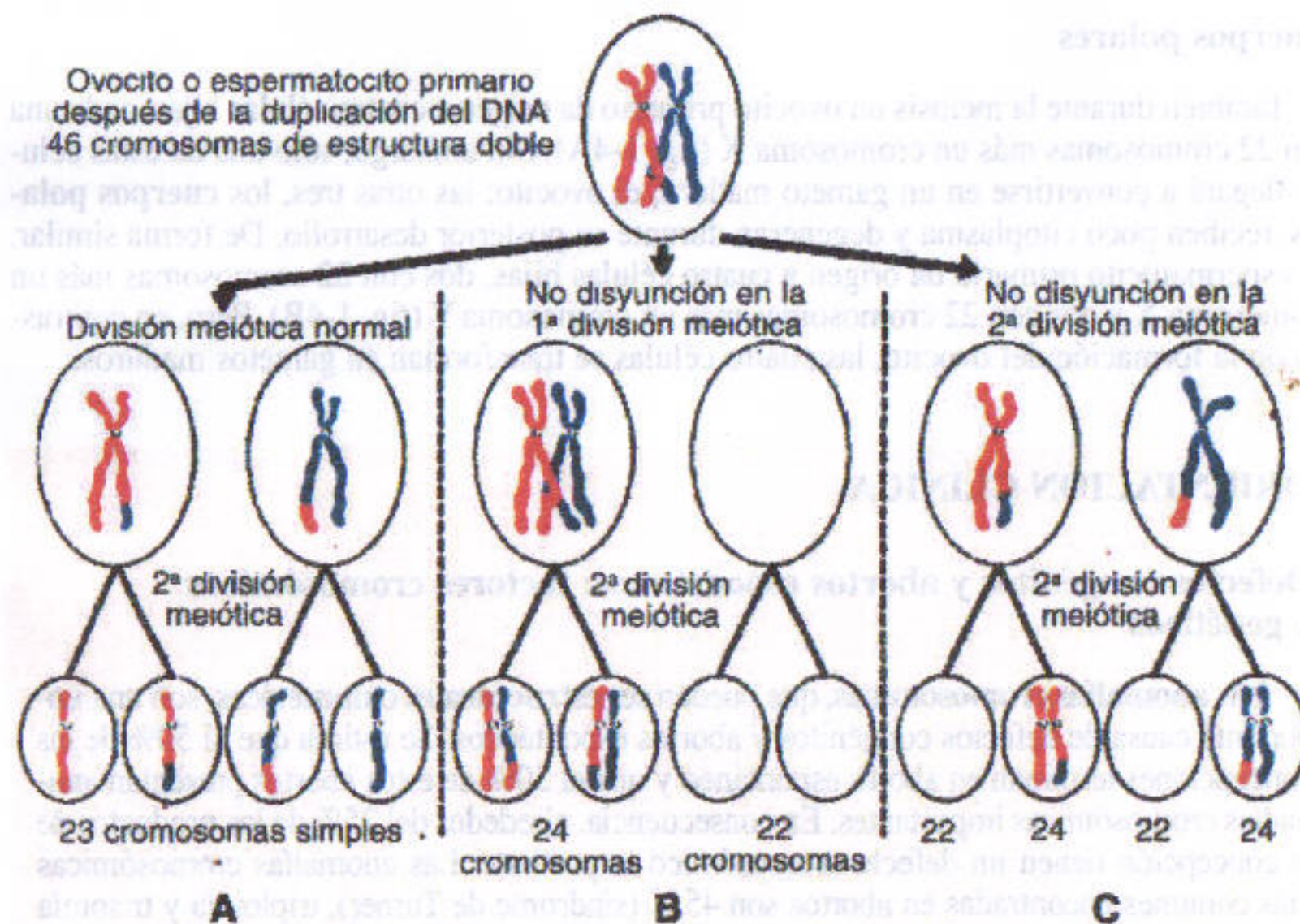


Fig. 1-5. A. Divisiones normales de maduración B. No disyunción en la primera división meiótica. C. No disyunción en la segunda división meiótica.

En ocasiones la no disyunción se produce durante la mitosis (**no disyunción mitótica**) en una célula embrionaria durante las primeras divisiones celulares. En tal caso, el resultado es **mosaicismo**, en el cual algunas células tienen un número anormal de cromosomas y otras son normales. Los individuos afectados pueden presentar algunas o muchas de las características de un síndrome particular, según el número de células afectadas y su distribución.

A veces se producen roturas de cromosomas y partes de un cromosoma se unen a otro. Estas **traslocaciones** pueden ser **balanceadas**, en cuyo caso la rotura y reunión se producen entre dos cromosomas, pero no hay pérdida de material genético esencial y los individuos son normales; o pueden ser **no balanceadas** y en este caso se pierde parte de un cromosoma con la producción de un fenotipo alterado. Por ejemplo, las traslocaciones no balanceadas entre los brazos largos de los cromosomas 14 y 21 durante la primera o la segunda división meiótica producen gametos con una copia extra del cromosoma 21, una de las causas del síndrome de Down (fig. 1-6). Las traslocaciones son bastante comunes entre los cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22 porque éstos se agrupan durante la meiosis.

Trisomía 21 (síndrome de Down)

El **síndrome de Down** es causado generalmente por la presencia de una copia de más del **cromosoma 21** (**trisomía 21**, fig. 1-7). Las características clínicas de los niños con síndrome de Down son: retardo del crecimiento, retardo mental de diverso grado, anomalías craneofaciales que comprenden hendidura palpebral oblicua, epicanto (pliegue de la piel en el ángulo interno del ojo), cara aplanada y orejas pequeñas, defectos cardíacos e hipotonía (fig. 1-8). Estos individuos tienen también una incidencia relativamente alta de leucemia, infecciones, disfunción tiroidea y envejecimiento prematuro. Además casi todos desarrollan signos de enfermedad de Alzheimer después de los 35 años. En el 95% de los casos el síndrome es causado por la trisomía 21 que se debe a la no disyunción meiótica, y en el 75% de éstos la no disyunción ocurre durante la formación del ovocito. La incidencia de síndrome de Down en mujeres menores de 25 años es de 1 en 2.000 productos de la concepción. Este riesgo se incrementa con la edad de la mujer aproximadamente a 1 en 300 a los 35 años y 1 en 100 a los 40 años.

En casi el 4% de los casos el síndrome de Down es producto de una traslocación no balanceada entre el cromosoma 21 y los cromosomas 13, 14 o 15 (fig. 1-6). El 1% restante de los casos se debe a mosaicismos resultantes de una no disyunción mitótica. Estos individuos tienen algunas células con un número normal de cromosomas y otras que son aneuploides; pueden exhibir pocas o muchas características del síndrome de Down.

Trisomía 18

Los pacientes con trisomía 18 muestran las siguientes características: retardo mental, defectos cardíacos congénitos, orejas de implantación baja y flexión de los dedos y de las manos (fig. 1-9). Además, es habitual que presenten micrognatia, anomalías renales, sindactilia y malformaciones del sistema esquelético. La frecuencia es de uno por cada 5.000 recién nacidos, aproximadamente. Los infantes suelen morir a los dos meses de edad.

Trisomía 13

Las principales anomalías de la trisomía 13 son: retardo mental, holoprosencefalia, defectos cardíacos congénitos, sordera, labio leporino y fisura del paladar, y defectos

oculares como microftalmía, anoftalmía y coloboma (fig. 1-10). La incidencia de esta anomalía es de uno por cada 5.000 nacidos vivos. La mayoría de estos niños mueren a los 3 meses de edad.

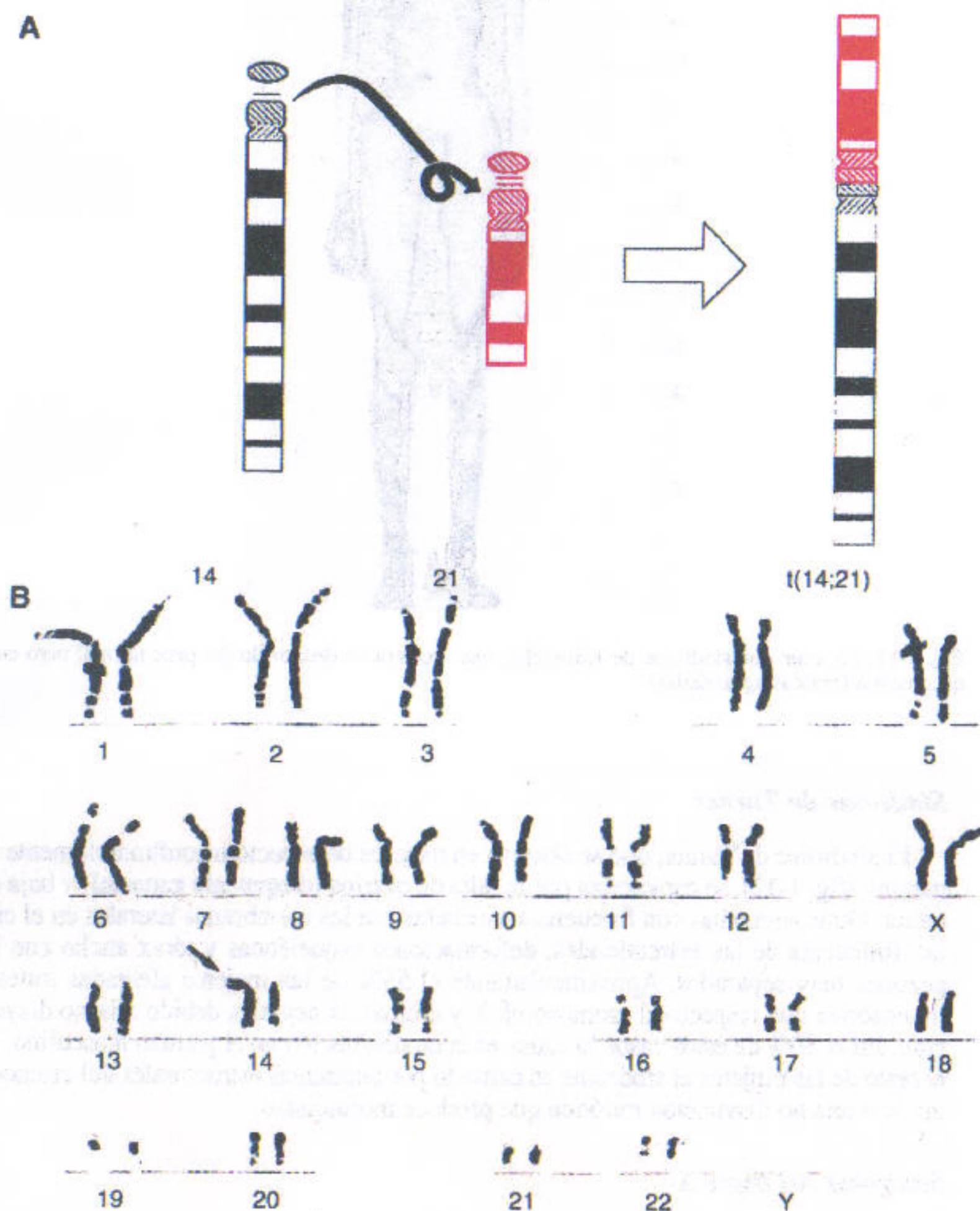


Fig. 1-6. A. Traslocación de los brazos largos de los cromosomas 14 y 21 en el centrómero. La pérdida de los brazos cortos no es clínicamente significativa y estos individuos son clínicamente normales, aunque se encuentran en mayor riesgo de tener descendencia con traslocaciones no balanceadas. B. Cariotipo de la traslocación del cromosoma 21 en el 14, que provoca el síndrome de Down.

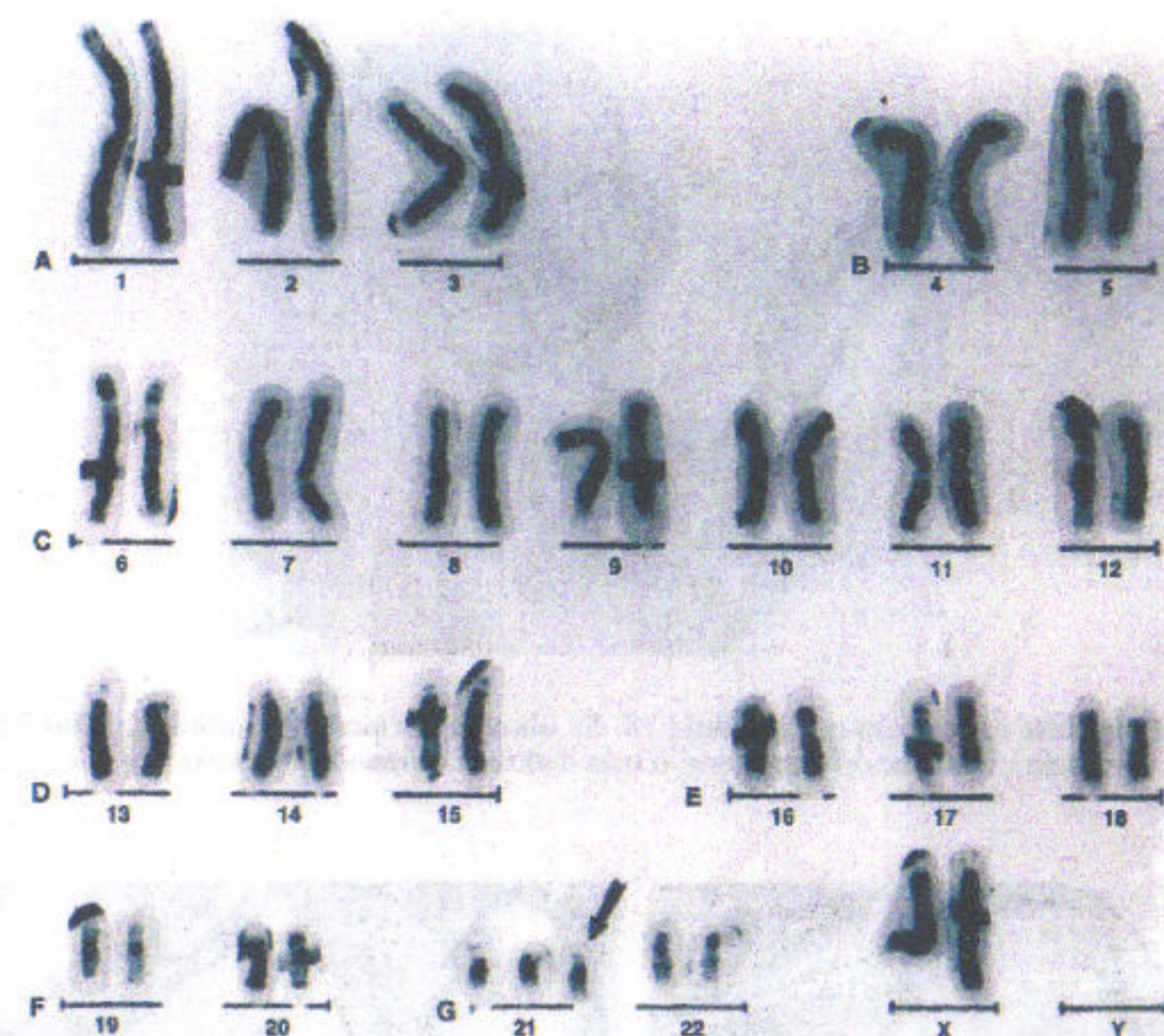


Fig. 1-7. Cariotipo de trisomía 21 (flecha), síndrome de Down.



Fig. 1-8. A y B. Niños con síndrome de Down que se caracterizan por los siguientes rasgos: cara ancha y plana, hendiduras palpebrales oblicuas, epicantero, labio inferior con surcos. C. Otra característica es la mano ancha con pliegue simiano único transversal. Muchos niños con síndrome de Down presentan retardo mental y tienen anomalías cardíacas congénitas.



Fig. 1-9. Fotografía de un niño con trisomía 18. Se observa occipucio prominente, labio leporino, micrognatia, orejas de implantación baja y uno o más dedos de la mano en flexión.

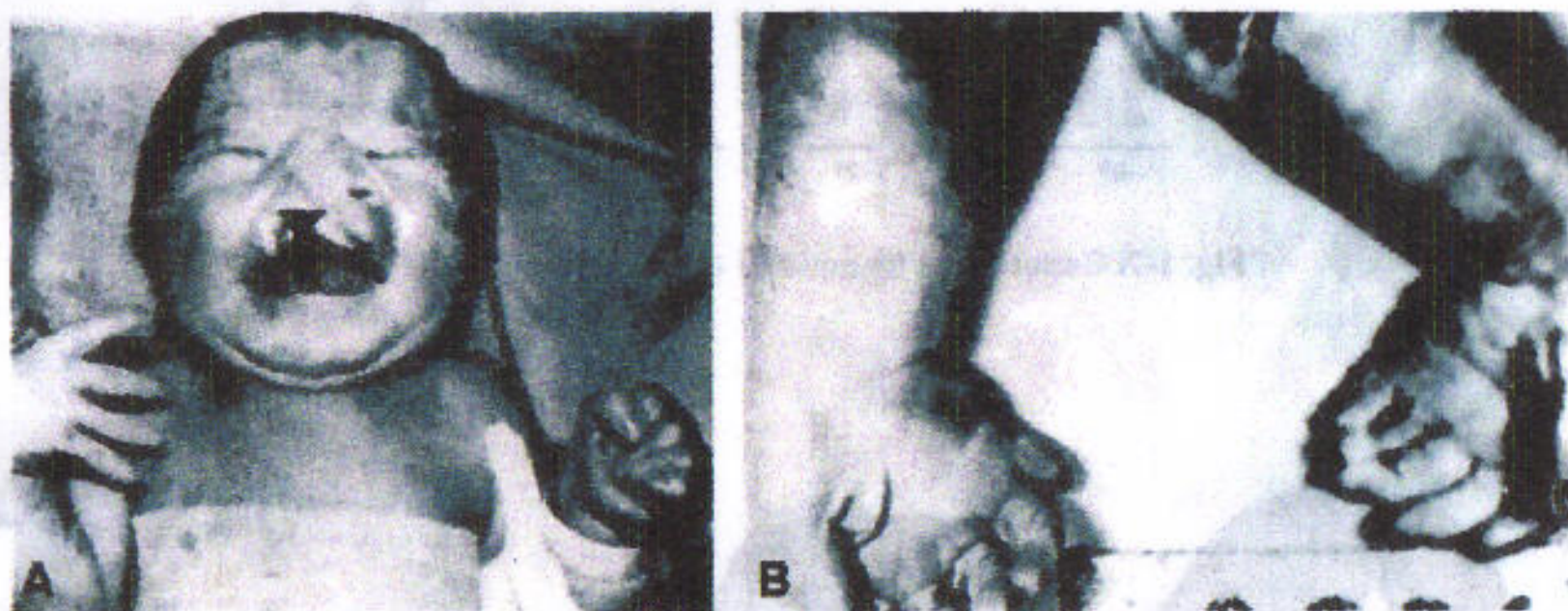


Fig. 1-10. A. Niño con trisomía 13. Se observa el labio leporino y fisura del paladar, la frente inclinada hacia atrás y microftalmía. B. A menudo el síndrome se acompaña de polidactilia.

Síndrome de Klinefelter

Las características clínicas de este síndrome, que sólo se observa en varones y por lo general se descubre en la pubertad, son: esterilidad, atrofia testicular, hialinización de los túbulos seminíferos y frecuentemente ginecomastia. Las células tienen 47 cromosomas con un complemento cromosómico sexual de tipo XXY, y en el 80% de los casos se encuentra un cuerpo de cromatina sexual (fig. 1-11). Su incidencia es de uno en 500 varones, aproximadamente. La no disyunción de los homólogos XX es el fenómeno causal más corriente. Sin embargo, en ocasiones, los pacientes con síndrome de Klinefelter tienen 48 cromosomas, es decir, 44 autosomas y 4 cromosomas sexuales (XXXY). Aunque por lo general el retardo mental no forma parte del síndrome, cuanto mayor es el número de cromosomas X existente mayor es la probabilidad de que se produzca cierto grado de retraso mental.

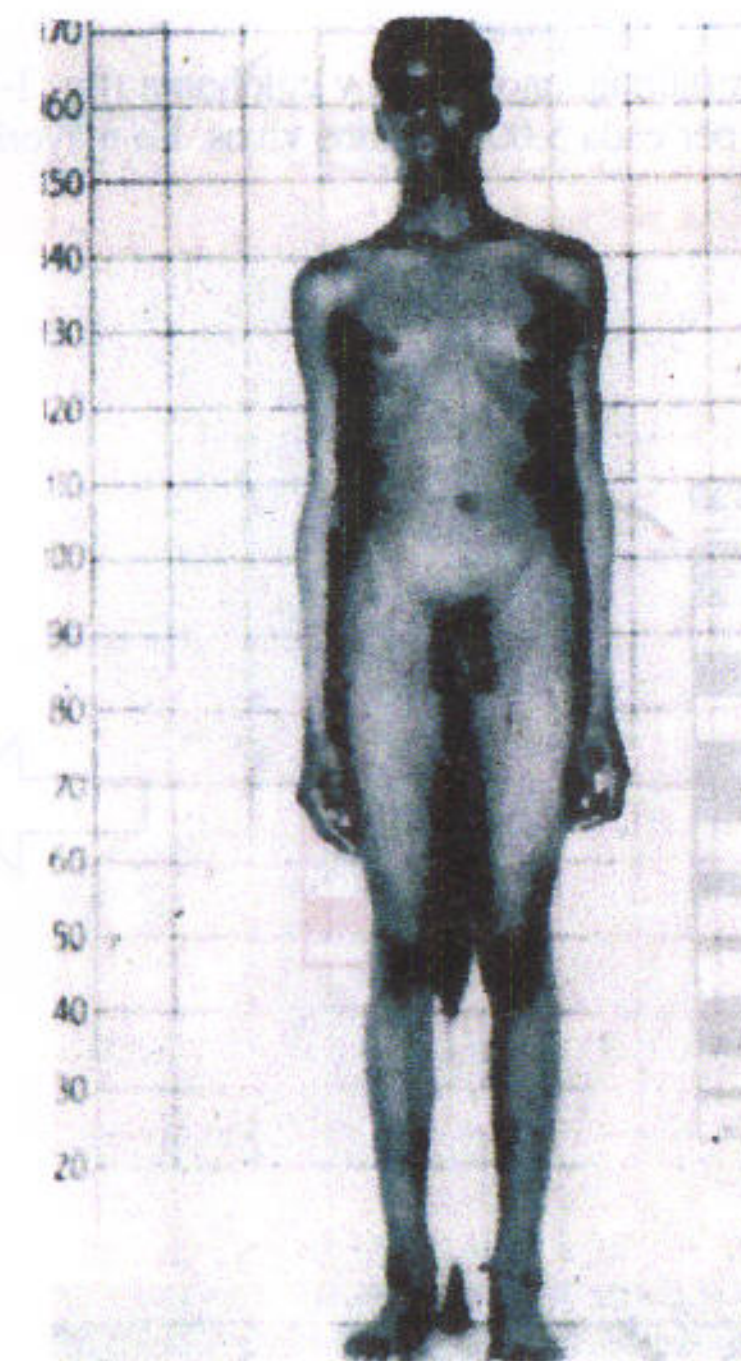


Fig. 1-11. Paciente con síndrome de Klinefelter que muestra un desarrollo del pene normal pero con ginecomastia (mamas agrandadas)

Síndrome de Turner

El síndrome de Turner, que se observa en mujeres de aspecto inconfundiblemente femenino (fig. 1-12), se caracteriza por la falta de ovarios (**disgenesia gonadal**) y baja estatura. Otras anomalías con frecuencia asociadas son las membranas laterales en el cuello, linfedema de las extremidades, deformaciones esqueléticas y tórax ancho con los pezones muy separados. Aproximadamente el 55% de las mujeres afectadas muestra monosomía con respecto al cromosoma X y cromatina negativa debido a la no disyunción. En el 80% de estos casos la causa es la no disyunción en el gameto masculino. En el resto de las mujeres el síndrome es causado por anomalías estructurales del cromosoma X o una no disyunción mitótica que produce mosaicismo.

Síndrome del triple X

Las pacientes con síndrome del triple X son infantiles, presentan escasa menstruación y cierto grado de retardo mental. Tienen dos cuerpos cromatínicos sexuales en las células.

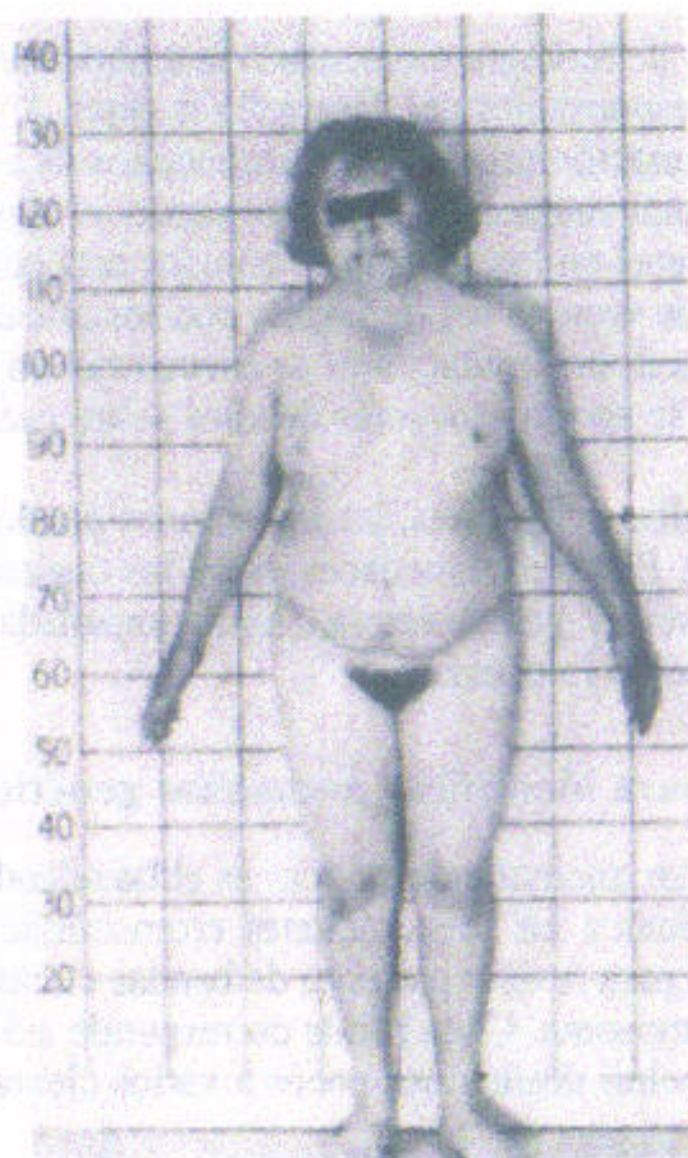


Fig. 1-12. Paciente con síndrome de Turner. Las características principales son las membranas laterales en el cuello (membranas cervicales), estatura corta, tórax ancho y ausencia de maduración sexual.

Anomalías estructurales

Las **anomalías cromosómicas estructurales** afectan a un cromosoma o más de uno y por lo común son consecuencia de fracturas de los cromosomas. Estas roturas son causadas por factores ambientales, como virus, radiaciones y medicamentos. El resultado de la fractura depende de lo que ocurra con los fragmentos. En algunos casos el segmento roto de un cromosoma se pierde y los niños con delección parcial de un cromosoma son anormales. Un síndrome muy conocido, ocasionado por la **delección** parcial del brazo corto del cromosoma 5, es el **síndrome del maullido de gato** (*cri-du-chat*). Los niños tienen un llanto semejante a un maullido, microcefalia, retardo mental y cardiopatía congénita. Se ha comprobado que muchos otros síndromes relativamente raros son consecuencia de la pérdida parcial de un cromosoma.

Los **microdelecciones** que comprenden solamente algunos **genes contiguos** pueden resultar en el **síndrome de microdelección** o **síndrome de los genes contiguos**. Los sitios donde se producen las delecciones se denominan **complejos genéticos contiguos** y pueden ser identificados mediante técnicas de **bandeo de cromosomas de alta resolución**. Un ejemplo de microdelección ocurre en el brazo largo del cromosoma 15 (15q11-15q13). Cuando la delección presente se hereda a partir del cromosoma de la madre provoca el **síndrome de Angelman**, en el cual el niño presenta retardo mental, no puede hablar, su desarrollo motor es escaso y está propenso a períodos prolongados de risa inmotivada (fig. 1-13). Si el defecto se encuentra en el cromosoma heredado del padre se

produce el **síndrome de Prader-Willi** y los individuos afectados se caracterizan por hipotonía, obesidad, retardo mental, hipogonadismo y criptorquidia (fig. 1-14). Las personas que muestran una expresión diferencial, que depende del material genético heredado de la madre o del padre, son ejemplos de **impronta genómica**. Otros síndromes de genes contiguos pueden ser heredados desde cada padre, incluyendo el **síndrome de Miller-Dieker** (lisencefalia, retardo del desarrollo, convulsiones y anomalías faciales y cardíacas resultantes de una delección en 17p13); y la mayor parte de los casos de **síndrome velocardiofacial (Shprintzen)** (defectos del paladar, defectos cardíacos troncoconales, retraso del habla, problemas de aprendizaje y trastornos tipo esquizofrenia resultantes de una delección en 22q11).

Los **sitios frágiles** son regiones de los cromosomas que muestran propensión a separarse o romperse por ciertas manipulaciones de la célula. Por ejemplo, los sitios frágiles pueden ser revelados mediante el cultivo de linfocitos en un medio con deficiencia de folato. Aun cuando se han definido numerosos sitios frágiles, que consisten de secuencias **CGG repetidas**, solamente el sitio que se encuentra ubicado en el brazo largo del cromosoma X (Xq27) ha sido relacionado con un fenotipo alterado y por eso se denomina **síndrome del X frágil**. Este síndrome se caracteriza por retardo mental, orejas de gran tamaño, mandíbula prominente e iris de color azul claro. Es más frecuente en los varones que en las mujeres (4/2.000 versus 1/2.000), lo cual puede explicar el predominio de varones entre los casos de deficientes mentales. El síndrome de X frágil sigue en frecuencia al síndrome de Down como causa de retardo mental de origen cromosómico.



Fig. 1-13. Paciente con síndrome de Angelman como consecuencia de una microdelección en el cromosoma 15 materno. Si el defecto se hereda en el cromosoma paterno se produce el síndrome de Prader-Willi (fig. 1-14).

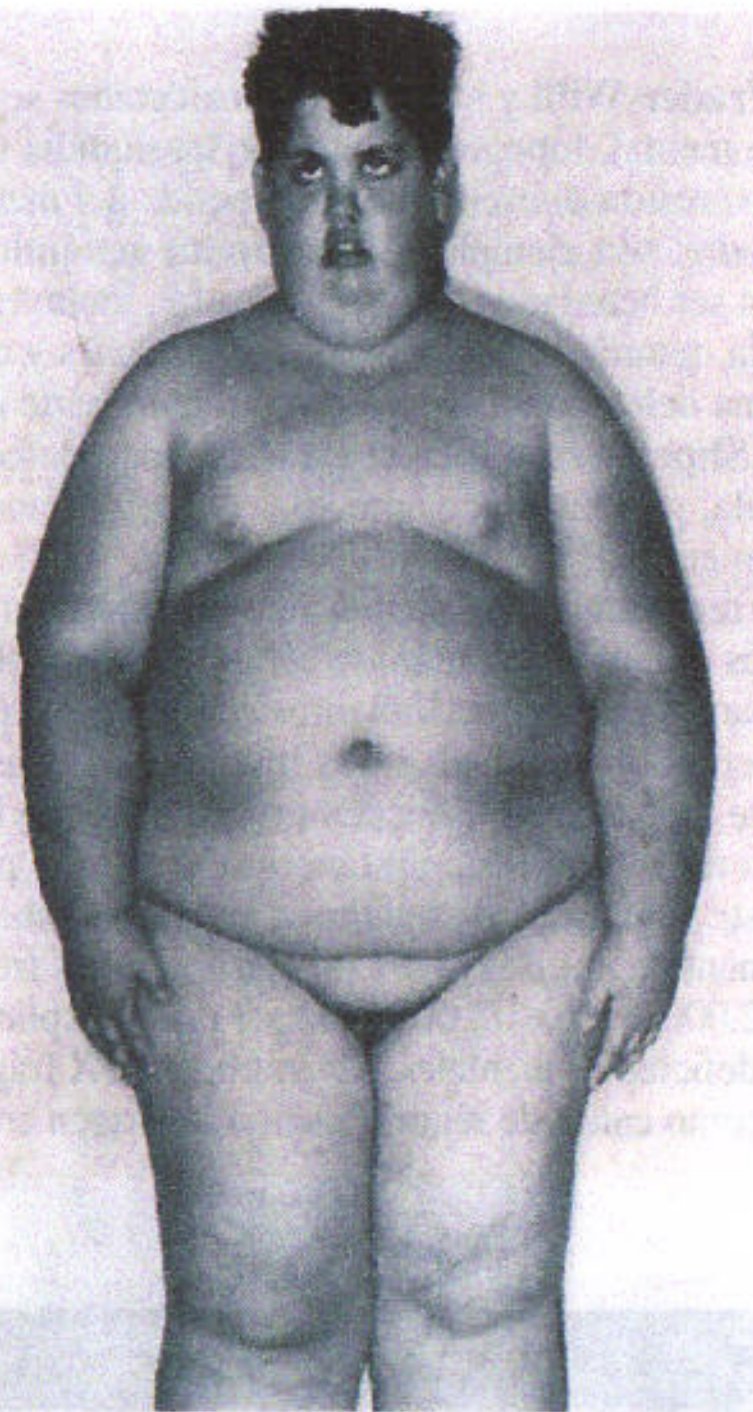


Fig. 1-14. Paciente con síndrome de Prader-Willi como consecuencia de una microdelección en el cromosoma 15 paterno. Si el defecto se hereda en el cromosoma materno se produce el síndrome de Angelman (fig. 1-13).

Mutaciones de genes

Numerosas malformaciones congénitas humanas se heredan y algunas muestran un patrón de herencia mendeliana evidente. En muchos defectos congénitos puede atribuirse directamente la anomalía a un cambio en la estructura o la función de un gen y de allí el nombre de **mutación de un solo gen**. Se estima que este tipo de defecto justifica aproximadamente el 8% de las malformaciones humanas.

Con excepción de los cromosomas X e Y en el varón, los genes se encuentran en pares o **alelos**, de manera tal que se dice que existen dos dosis de cada determinante genético, una de la madre y otra del padre. Si un gen mutado en una sola dosis produce una anomalía, a pesar de la presencia de un alelo normal, se dice que es una **mutación dominante**. Cuando ambos alelos son anormales (doble dosis) o la mutación está relacionada con el cromosoma X en el varón, se trata de una **mutación recesiva**. Las gradaciones en los efectos de las mutaciones genéticas pueden deberse a factores que las modifican.

La aplicación de técnicas de biología molecular a la embriología incrementó el conocimiento sobre los genes responsables del desarrollo normal. A su vez, el mapeo del genoma humano brindó información posicional sobre muchos de estos genes y análisis posteriores identificaron algunas mutaciones. De este modo, el vínculo entre los genes claves en el desarrollo y su papel en los síndromes clínicos está comenzando a aclararse. Algunos de estos genes, los eventos del desarrollo con los que están asociados y los síndromes clínicos resultantes de sus mutaciones se encuentran en la lista de el cuadro 1-1. En capítulos posteriores se aportan mayores detalles sobre cada gen durante el desarrollo.

Además de causar anomalías congénitas, las mutaciones pueden ocasionar **errores congénitos del metabolismo**. Estas enfermedades, entre las cuales son bien conocidas la fenilcetonuria, homocistinuria y galactosemia, van acompañadas con frecuencia de retardo mental de diverso grado o lo causan.

Técnicas de diagnóstico para identificar anomalías genéticas

Un mecanismo para detectar anomalías genéticas es el **bandeado de Giemsa (bandeo-G)**. Utilizando esta técnica las preparaciones cromosómicas son tratadas con tripsina y teñidas con Giemsa para revelar patrones de bandas claras y oscuras (fig. 1-6) que son únicos para cada cromosoma. Cada banda corresponde a 5×10^6 pares de bases de DNA, que pueden incluir desde unos pocos a varios cientos de genes.

Cuadro 1-1. Genes en el desarrollo y defectos congénitos

Gen	Cromosoma	Defecto	Capítulo
FMR-1	Xq27-xq28	Retardo mental ligado al X frágil	1
PAX3	2q37	Síndrome de Waardenburg, enfermedad de Hirschsprung	4
IGF		Retardo del crecimiento intrauterino	6
GHR		Enanismo de Laron	6
HQXA13		Síndrome mano-pie-genital	8
FGFR1	8p11	Síndrome de Pfeiffer	10
FGFR2	10q25-10q26	Síndromes de Jackson Weis, Crouzon, Apert	10
FGFR3	4p16	Acondroplasia, displasia tanatofórica	10
MSX2	5q34	Craniosinostosis de Boston, metatarsos cortos, pulgar trifalángico	10
HQX D13	2q31	Sindactilia, polidactilia	10
NKX2-5	5q35	Defectos del tabique interauricular, retardo de la conducción auriculoventricular	11
TBX5	12q24	Síndrome de Holt-Oram	11
PAX2	10q24-10q-25	Síndrome del coloboma renal	14,18
WT1	11p13	Tumor de Wilms	14
SRY	Yp11	Disgenesia gonadal XY tipo femenino, síndrome de Swyer	14
RET	10q11	Enfermedad de Hirschsprung	14,19
Factor inhibidor de Müller	19p13	Conducto mülleriano persistente	15
PAX6	11p13	Aniridia	18
SHH	7q36	Holoprosencefalia	19
7-Desidrocolesterol reductasa	7q32	Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	19

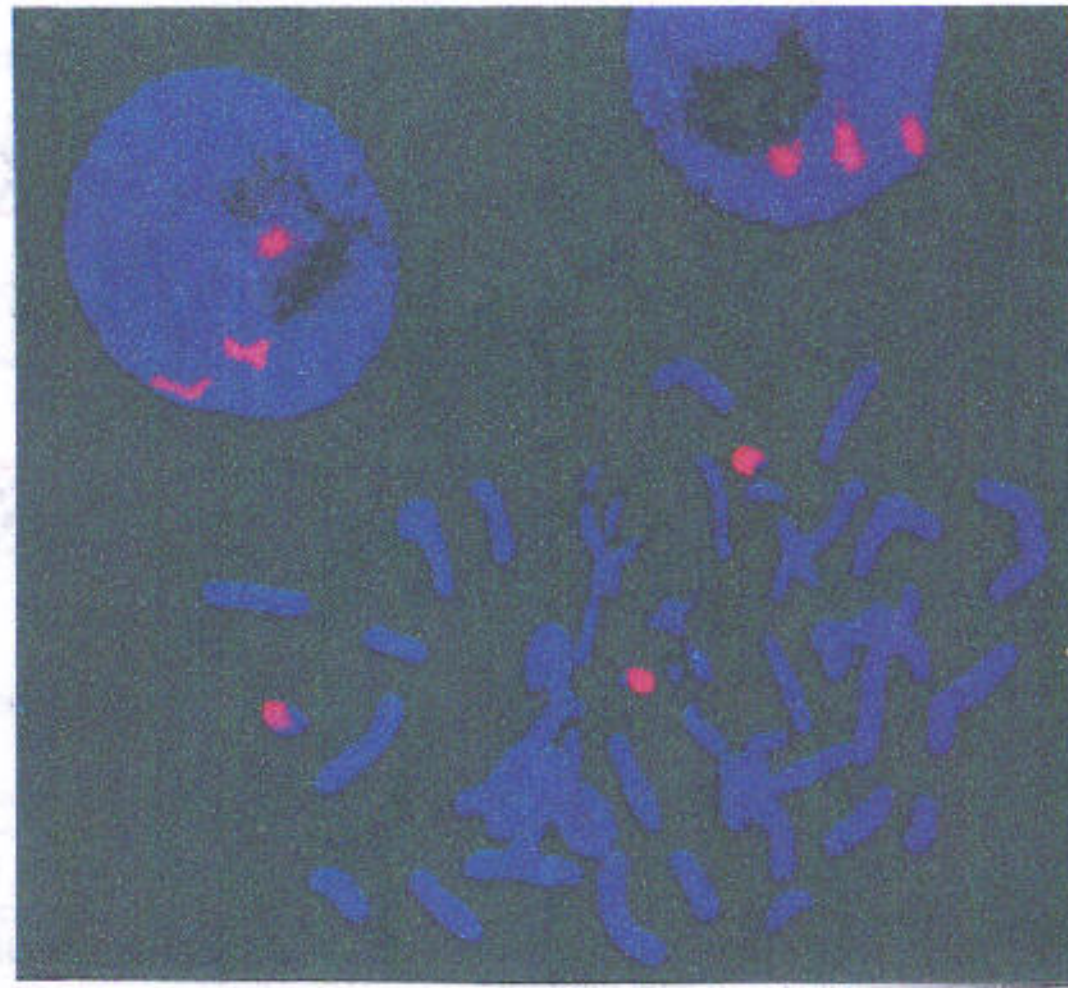


Fig. 1-15. Hibridación in situ por fluorescencia (FISH) usando una sonda para cromosoma 21. Se observan dos células en interfase y una en metafase con sus cromosomas extendidos; las sondas indican la presencia de tres dominios en cada una de ellas, característico de la trisomía 21 (síndrome de Down).

Las nuevas técnicas moleculares como la **hibridación in situ por fluorescencia (FISH)** en las que se emplean sondas de DNA específicas para identificar delecciones de material genético, han permitido mejorar nuestra capacidad para detectar anomalías de genes y cromosomas (fig. 1-15). Estas sondas pueden ser para hibridizar cromosomas en metafase, como en técnicas corrientes de citogenética o núcleos en interfase. El uso de núcleos en interfase tiene ventajas, puesto que las células no necesitan estar en división y los cromosomas en interfase están menos estrechamente condensados, permitiendo una resolución de sondas de aproximadamente 50 a 500 kilobases. Las **fibras de FISH** extienden los cromosomas permitiendo una resolución de varios kilobases de distancia.

Cambios morfológicos durante la maduración de los gametos

OVOGÉNESIS

La maduración de los ovocitos comienza antes del nacimiento

Cuando las células germinales primordiales han alcanzado la gónada genéticamente femenina, se diferencian en **ovogonios** (fig. 1-16A y B). Estas células siguen un número de divisiones mitóticas y hacia el final del tercer mes se organizan en grupos rodeados por una capa de células epiteliales planas (figs. 1-17 y 1-18). Mientras que todos los ovogonios de

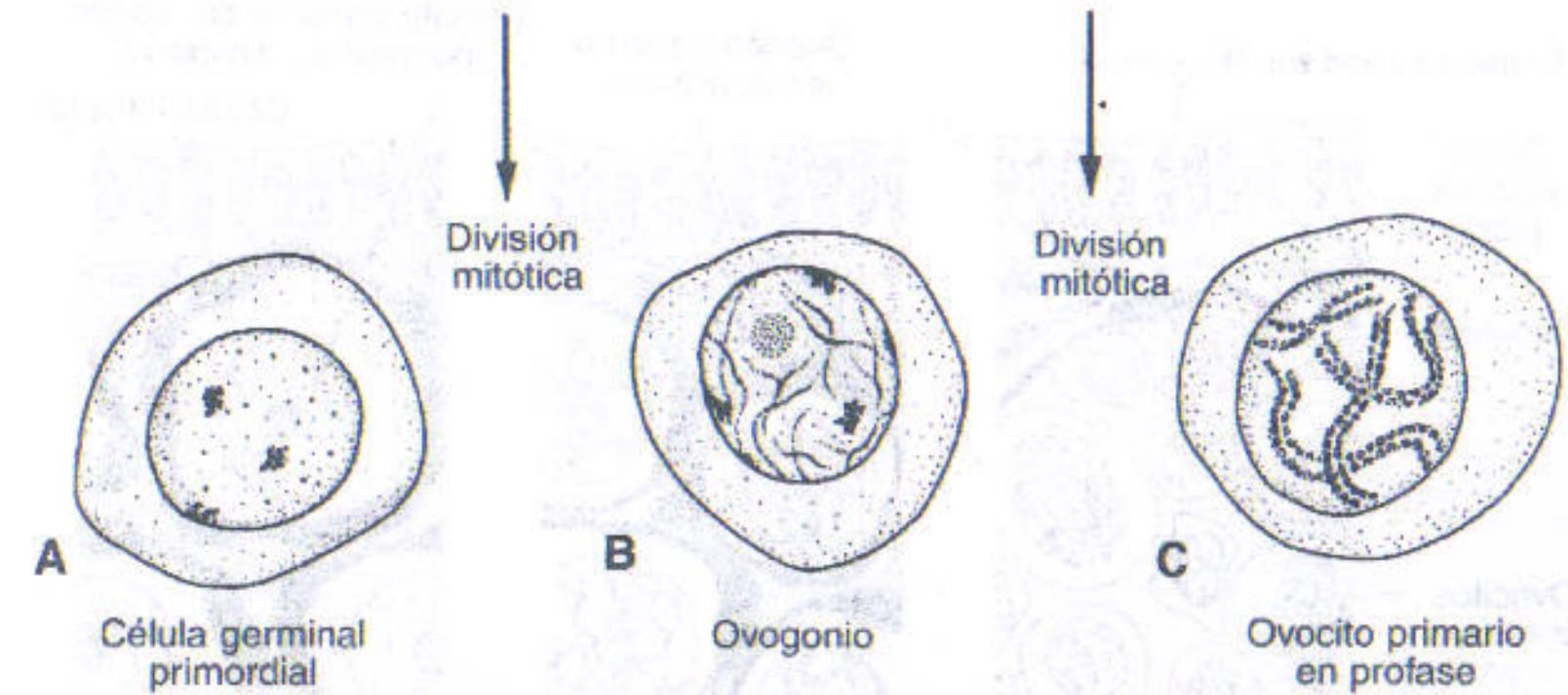


Fig. 1-16. La diferenciación en ovogonios de las células germinales primordiales comienza poco después de que éstas llegan al ovario. Hacia el tercer mes de desarrollo algunos ovogonios dan origen a ovocitos primarios, los cuales, casi inmediatamente, comienzan la profase de la primera división meiótica. Esta profase puede durar 40 años o más, y termina únicamente cuando la célula comienza su maduración final. Durante este período contiene 46 cromosomas de estructura doble.

un grupo son probablemente derivados desde una sola célula germinal primordial, las células epiteliales planas, conocidas como **células foliculares**, se originan a partir del epitelio superficial que recubre el ovario.

La mayoría de los ovogonios continúan dividiéndose por mitosis, pero algunos de ellos se diferencian en **ovocitos primarios** que poseen mayor tamaño. Inmediatamente después de ser formados, replican su DNA y entran en la profase de la primera división meiótica (figs. 1-16C y 1-17A). Durante los pocos meses siguientes, los ovogonios se incrementan rápidamente en número y hacia el quinto mes de desarrollo prenatal, el número total de células germinales en el ovario alcanza su máximo, estimado en 7.000.000. En este momento comienza la muerte celular y muchos ovogonios, al igual que los ovocitos primarios, se vuelven atrésicos. Por el séptimo mes, la mayor parte de los ovogonios han degenerado, con excepción de algunos que se encuentran próximos a la superficie. Todos los ovocitos primarios que sobreviven han entrado en la primera división meiótica y la mayoría de ellos están rodeados individualmente por una capa de células epiteliales planas (fig. 1-17B). El ovocito primario, con células epiteliales planas que lo rodean, se denomina **fóliculo primordial** (fig. 1-18 A).

La maduración de los ovocitos continúa en la pubertad

Aproximadamente en el momento del nacimiento, todos los ovocitos primarios han comenzado la profase de la meiosis I, pero en lugar de continuar con la metafase ellos entran en el **período de diploteno**, una etapa de reposo durante la profase que se caracteriza por la disposición de la cromatina a la manera de una red de encaje (fig. 1-17C). Los **ovocitos primarios se mantienen en profase y no terminan su primera división meiótica hasta que se ha alcanzado la pubertad**, aparentemente debido a una sustancia **inhibidora de la maduración del ovocito (OMI)** secretada por las células foliculares. El número total de ovocitos primarios al nacimiento se estima que varía desde 700.000 a 2.000.000. Durante la infancia la mayoría de los ovocitos se vuelven atrésicos, solo aproximadamente 400.000 están presentes al comienzo de la pubertad y un poco menos de 500 llegarán a ser ovulados.

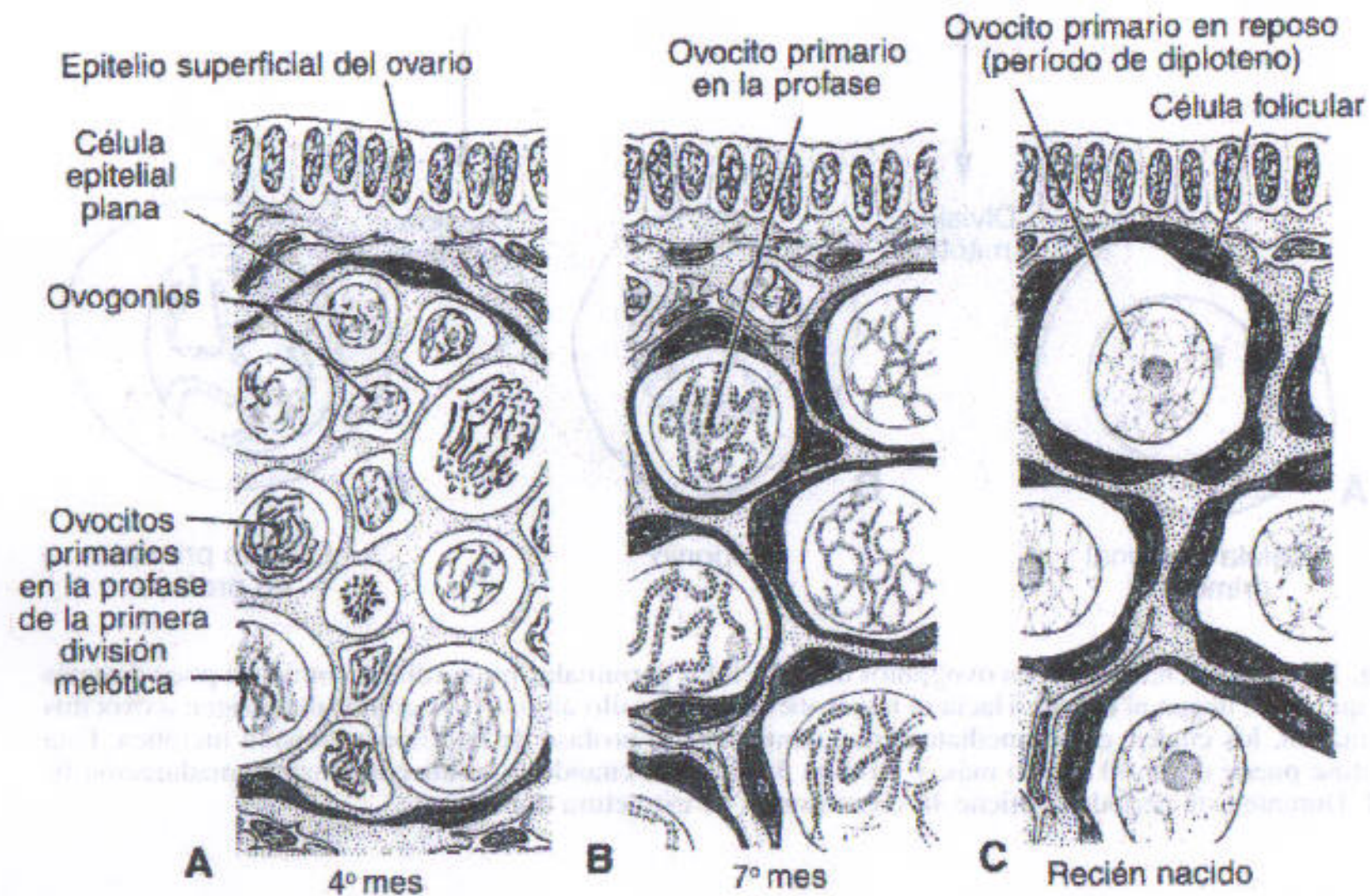


Fig. 1-17. Un segmento del ovario en diferentes etapas de desarrollo. **A.** Los ovogonios están agrupados en cúmulos en la porción cortical del ovario. Algunos presentan mitosis, otros ya se han diferenciado en ovocitos primarios y entraron en la profase de la primera división meiótica. **B.** Casi todos los ovogonios se han convertido en ovocitos primarios, que están en la profase de la primera división meiótica. **C.** No hay ovogonios. Cada ovocito primario está rodeado por una capa única de células foliculares, que forman el folículo primordial. Los ovocitos han pasado al estadio de diploteno, de la profase, en la cual permanecen hasta inmediatamente antes de la ovulación. Sólo entonces entran en la metafase de la primera división meiótica.

Algunos ovocitos que alcanzan la madurez tardíamente en la vida, han estado latentes en el período de diploteno de la primera división meiótica por 40 años o más previo a la ovulación. No se sabe si la etapa de diploteno es la fase más apropiada para proteger al ovocito contra las influencias ambientales. El incremento del riesgo de tener un hijo con anomalías cromosómicas por la edad de la madre indicaría que los ovocitos primarios tienden a deteriorarse con el paso del tiempo.

En la pubertad, 5 a 15 folículos primordiales comienzan a madurar con cada ciclo ovárico. El ovocito primario, todavía en el estado de diploteno, comienza a crecer y las células foliculares que lo rodean cambian de forma plana a cúbica, luego proliferan formando un epitelio estratificado de **células de la granulosa**. El folículo es ahora un **folículo primario** (fig. 1-18B y C). Las células de la granulosa apoyan sobre una membrana basal que las separa de las células de la estroma circundante, las cuales forman la **teca folicular**. Además, las células de la granulosa y el ovocito secretan una capa de glucoproteínas que se deposita sobre la superficie del ovocito formando la **zona pelúcida** (fig. 1-18C). A medida que continúa el crecimiento de los folículos, las células de la teca folicular se organizan en una capa interna de células secretoras, la **teca interna**, y una capa externa de tejido conectivo que contiene células semejantes a fibroblastos, la **teca externa**. Asimismo, pequeñas prolongaciones digitiformes de las células foliculares atraviesan la zona pelúcida y se interdigitan con las microvellosidades de la membrana plasmática del ovocito. Estos procesos son importantes para el transporte de materiales desde las células foliculares al ovocito.

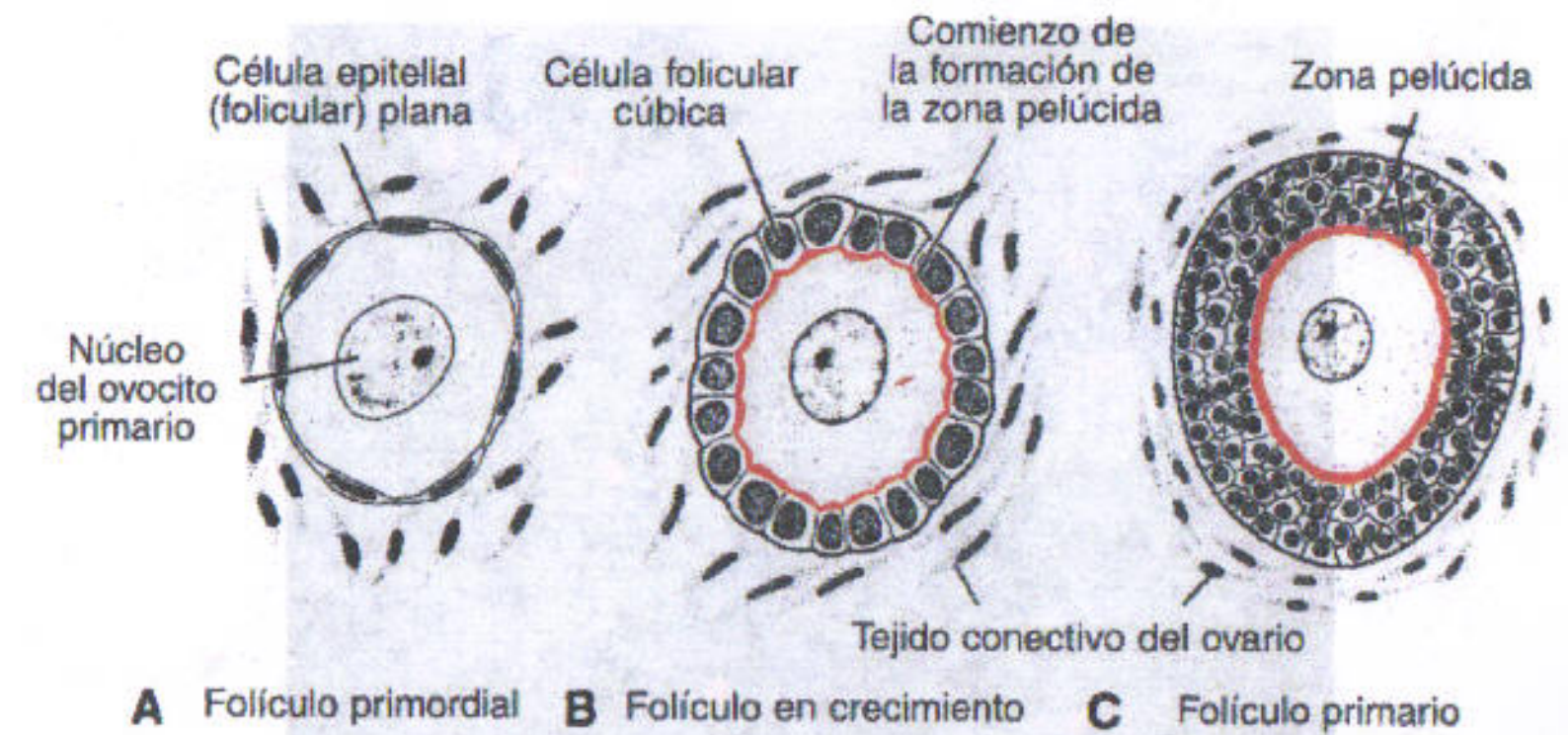


Fig. 1-18. **A.** Folículo primordial formado por un ovocito primario rodeado por una capa de células epiteliales planas. **B.** Cuando el folículo madura, las células foliculares se tornan cúbicas y comienzan entonces a secretar la zona pelúcida, que se advierte en forma de placas irregulares sobre la superficie del ovocito. **C.** A medida que avanza la maduración de las células foliculares forman una capa estratificada de células de la granulosa alrededor del ovocito, transformando de esta manera el folículo primordial en un folículo primario. La zona pelúcida está bien definida.

A medida que continúa el desarrollo, aparecen espacios ocupados por líquido entre las células de la granulosa. La coalescencia de estos espacios forma el **antro** y el folículo se denomina **folículo secundario**. Al principio, el antro tiene forma semilunar, pero con el tiempo aumenta mucho de volumen (fig. 1-19). Las células de la granulosa que rodean al ovocito permanecen intactas y forman el **cúmulo oóforo** (cúmulo prolífero). Alcanzada la madurez, el folículo, que puede tener un diámetro de 10 mm o más, se llama **folículo terciario, vesicular o de De Graaf**. Éste se halla rodeado por la teca interna, que está compuesta de células con características de secreción esteroidea, rica en vasos sanguíneos y de la teca externa, que gradualmente se va mezclando con la estroma ovárica (fig. 1-19).

En cada ciclo ovárico comienzan a desarrollarse varios folículos, pero por lo general sólo uno alcanza la madurez completa. Los otros degeneran y se tornan atrésicos (fig. 1-19C). Tan pronto como el folículo madura, el ovocito primario reanuda la meiosis I, llevando a la formación de dos células hijas que difieren en tamaño, cada una con 23 cromosomas de estructura doble (fig. 1-20A y B). Una de las células, el **ovocito secundario**, recibe la mayor parte del citoplasma mientras que la otra, el **primer cuerpo polar**, casi nada. El primer cuerpo polar se ubica entre la zona pelúcida y la membrana celular del ovocito secundario en el espacio perivitelino (fig. 1-20B). La primera división meiótica se reanuda poco antes de la ovulación.

Terminada la meiosis I y antes de que el núcleo del ovocito secundario retorne a su estado de latencia, la célula entra en meiosis II. En el momento en que el ovocito secundario presenta un huso formado con cromosomas alineados sobre la placa de la metafase, se produce la ovulación y el ovocito es expulsado del ovario (fig. 1-20C). La meiosis II llega a su término sólo si el ovocito es fecundado; de lo contrario, la célula degenera en 24 horas después de la ovulación, aproximadamente. No se sabe con certeza si el primer cuerpo polar experimenta una segunda división o no, pero se han observado ovocitos fecundados acompañados por tres cuerpos polares.

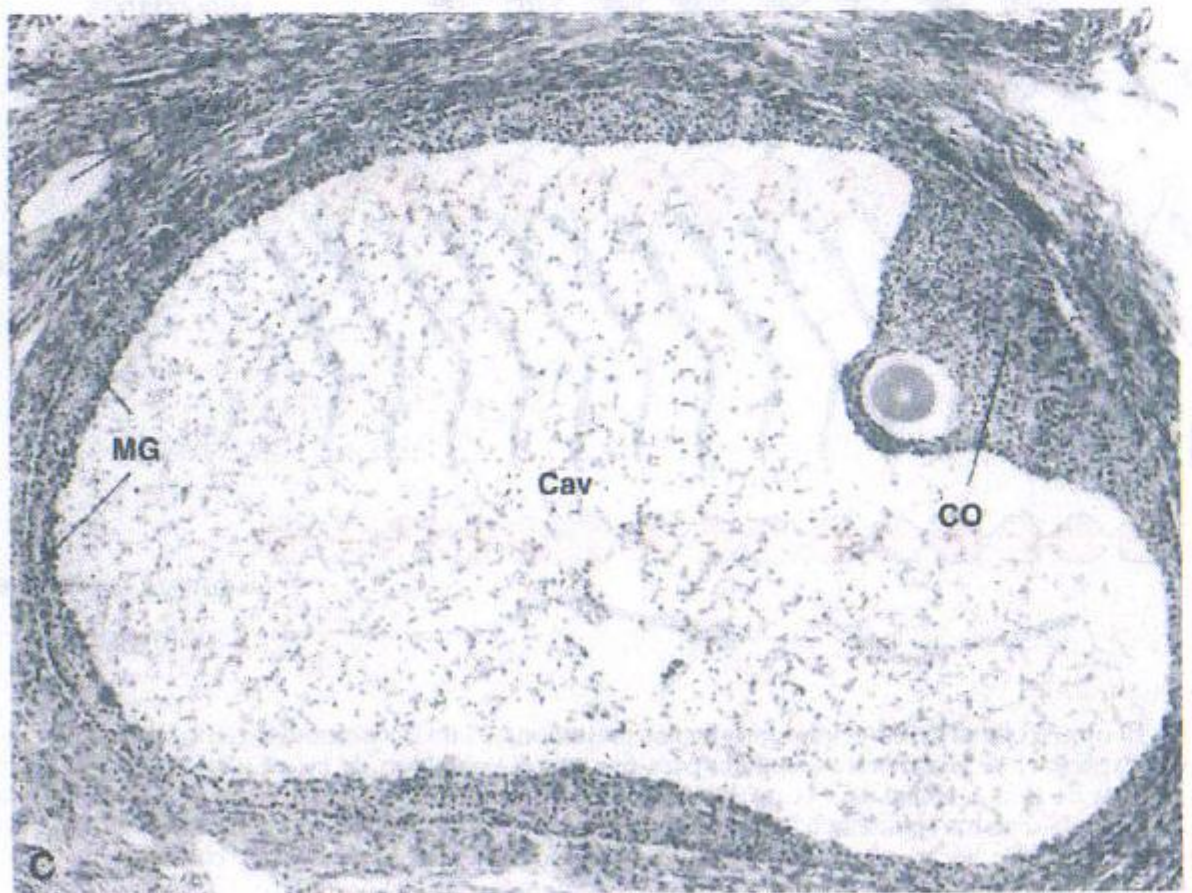
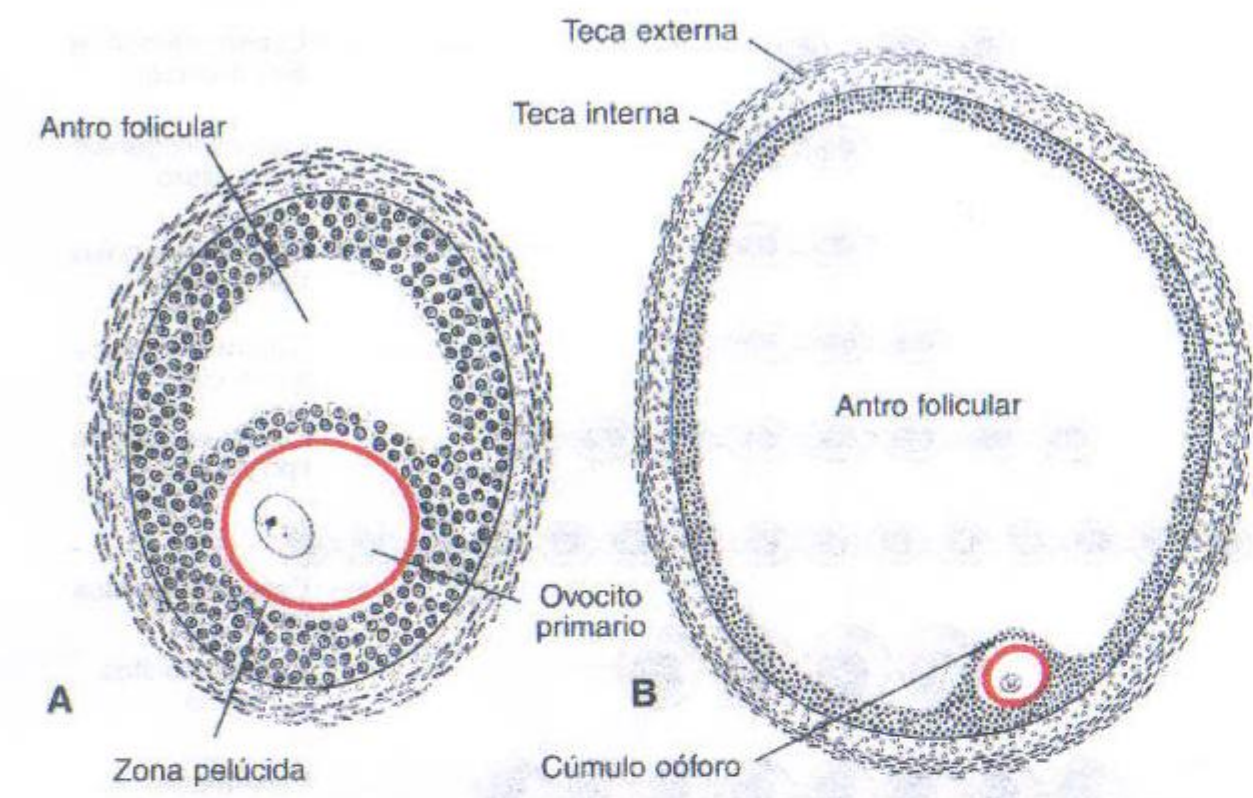


Fig. 1-19. Un folículo en maduración. **A.** El ovocito rodeado por la zona pelúcida es excéntrico; se ha desarrollado el antro folicular por la acumulación de fluido entre los espacios intercelulares. Obsérvese la disposición de las células de la teca interna y de la teca externa. **B.** Folículo vesicular o de De Graaf maduro. El antro ha aumentado considerablemente de tamaño, está lleno de líquido folicular y rodeado por una capa estratificada de células de la granulosa. El ovocito se halla incluido en un agrupamiento de células de la granulosa denominado cúmulo oóforo. **C.** Microfotografía de un folículo cercano a la madurez con un antro aumentado de tamaño lleno de fluido (Cav: cavidad) y un diámetro de 10 mm ($\times 65$). CO, Cúmulo oóforo; MG, células de la granulosa; AF, folículo atresico.

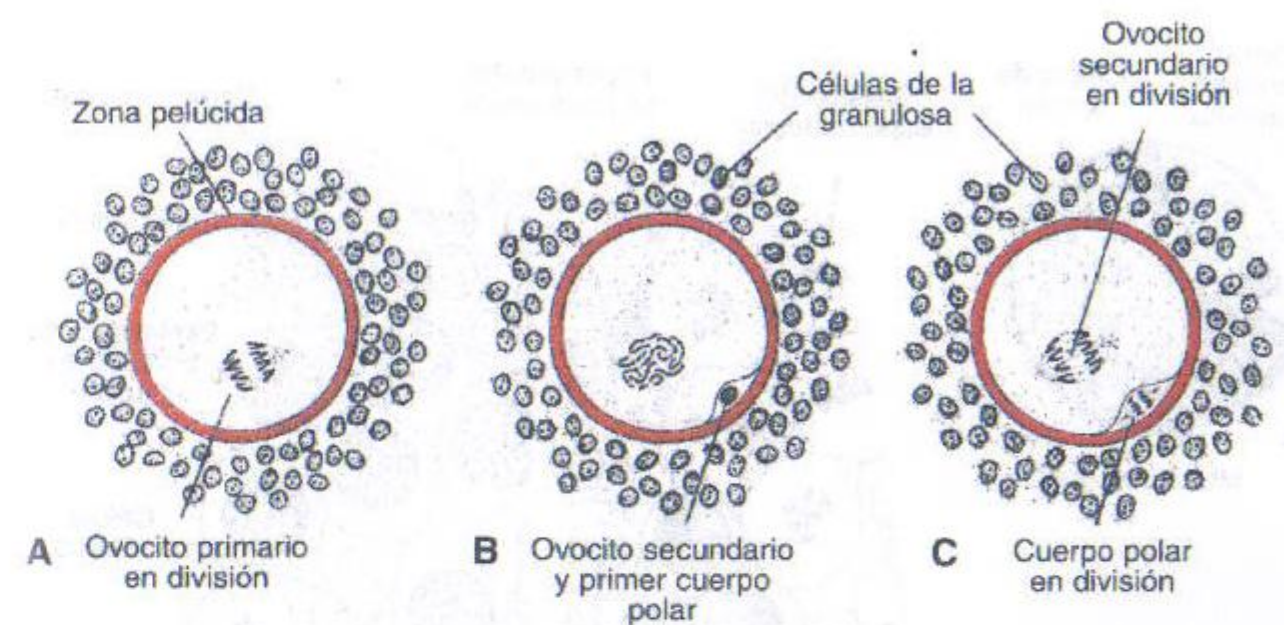


Fig. 1-20. Maduración del ovocito. **A.** Ovocito primario que presenta el huso de la primera división meiótica. **B.** Ovocito secundario y primer cuerpo polar. No hay membrana nuclear. **C.** Ovocito secundario, en el cual se advierte el huso de la segunda división meiótica. Asimismo, el primer cuerpo polar se halla en etapa de división.

ESPERMATOGÉNESIS

La maduración de los espermatozoides comienza en la pubertad

La **espermátogénesis**, que comienza en la pubertad, comprende todos los fenómenos mediante los cuales los **espermátogonios** se transforman en **espermatozoides**. Al nacimiento, las células germinales pueden identificarse en el varón en los cordones sexuales de los testículos como células grandes y pálidas rodeadas por células de sostén. (fig. 1-21A). Las células de sostén, que son derivadas del epitelio superficial de la glándula de la misma manera que las células foliculares, se convierten en **células sustentaculares** o **células de Sertoli** (fig. 1-21C).

Poco antes de la pubertad los cordones sexuales se tornan huecos y se convierten en los **túbulos seminíferos**. Casi al mismo tiempo las células germinales primordiales dan origen a los **espermátogonios**, que son de dos tipos: **espermátogonios de tipo A** que se dividen por mitosis para formar una reserva continua de **células madre** (*stem cells*) y **espermátogonios de tipo B**, que dan origen a los espermátocitos primarios. En el curso normal de los acontecimientos, algunas de las células tipo A abandonan la población de células madre y dan origen a generaciones sucesivas de espermátogonios, cada una de ellas más diferenciada de la anterior (figs. 1-21B y C, y 1-22). Una vez que se completó la última división de células de tipo A, se forman los **espermátogonios de tipo B** que se dividen por mitosis y finalmente se diferencian a **espermátocitos primarios** (figs. 1-21 y 1-22). Los espermátocitos primarios luego entran en una profase prolongada (22 días), seguida por una finalización rápida de la meiosis I y la formación de **espermátocitos secundarios**. Durante la segunda división meiótica estas células comienzan inmediatamente a formar **espermátides** haploides (figs. 1-21 a 1-23). Mientras suceden estos acontecimientos, desde el momento en que

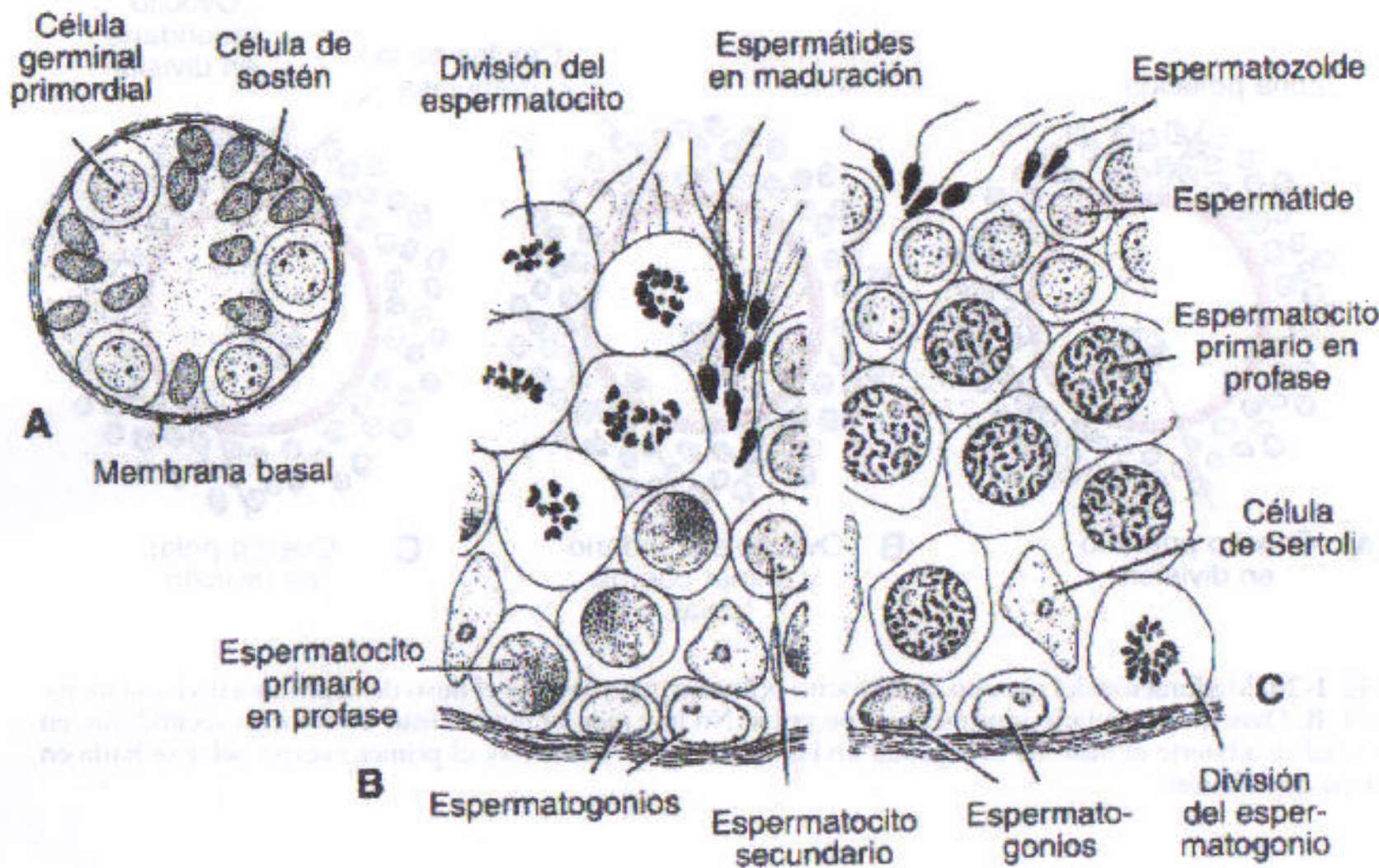


Fig. 1-21. A. Corte que pasa a través un cordón sexual primitivo de un niño recién nacido, en el cual se advierten las células germinales primordiales y las células de sostén. **B y C.** Dos segmentos de un túbulo seminífero en corte transversal. Obsérvense las distintas etapas de la espermatogénesis.

las células de tipo A abandonan la población de células madre hasta la formación de espermatídes, la citocinesis es incompleta, de modo que las generaciones celulares sucesivas están unidas por puentes citoplasmáticos. De tal modo, la progenie de un solo espermatogonio de tipo A forma un grupo de células germinales que mantienen contacto durante la diferenciación (fig. 1-22). Además, los espermatogonios y las espermatídes permanecen incluidos en profundos recesos de las células de Sertoli durante todo su desarrollo (fig. 1-24). De esta forma las células de Sertoli proporcionan sostén y protección a las células germinales, participan en su nutrición y ayudan a la liberación de los espermatozoides maduros.

Espermiogénesis

La serie de cambios que experimentan las espermátides para su transformación en espermatozoides recibe el nombre de **espermioogénesis**. Estos cambios son: a) formación del **acrosoma**, que se extiende sobre la mitad de la superficie nuclear y contiene enzimas que ayudan a la penetración del ovocito y las capas que lo rodean durante la fecundación (fig. 1-25); b) condensación del núcleo; c) formación del cuello, pieza intermedia y cola y d) eliminación de la mayor parte del citoplasma. En el ser humano, el tiempo necesario para que el espermato gonio se convierta en un espermatozoide maduro es de alrededor de 64 días.

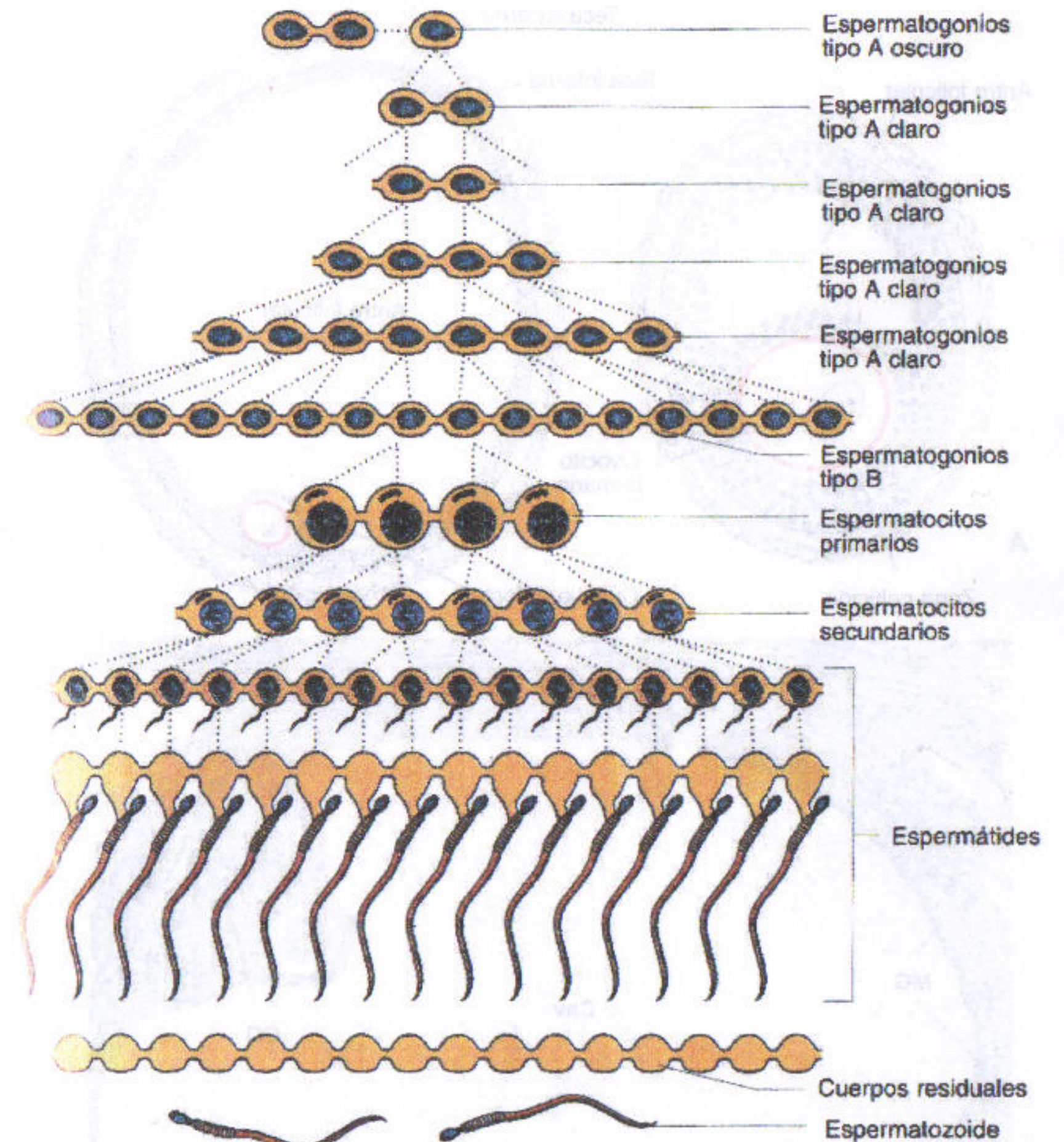


Fig. 1-22. El origen clonal de las células germinales masculinas. Solo los espermatogonios de tipo A más primitivos experimentan citocinesis completa para reponer la población de las células madre. Una vez que las células de tipo A abandonan la población de células madre, los puentes citoplasmáticos unen a las células en cada división siguiente hasta que los espermatozoides individuales quedan separados de los cuerpos residuales. De hecho, el número de células individuales interconectadas es considerablemente mayor que lo que se muestra en la figura.

Los espermatozoides completamente formados llegan a la luz de los túbulos seminíferos, desde donde son empujados hacia el epidídimo por los elementos contráctiles que se encuentran en la pared de los túbulos. Aunque en un principio son poco móviles, los espermatozoides alcanzan su movilidad completa en el epidídimo.

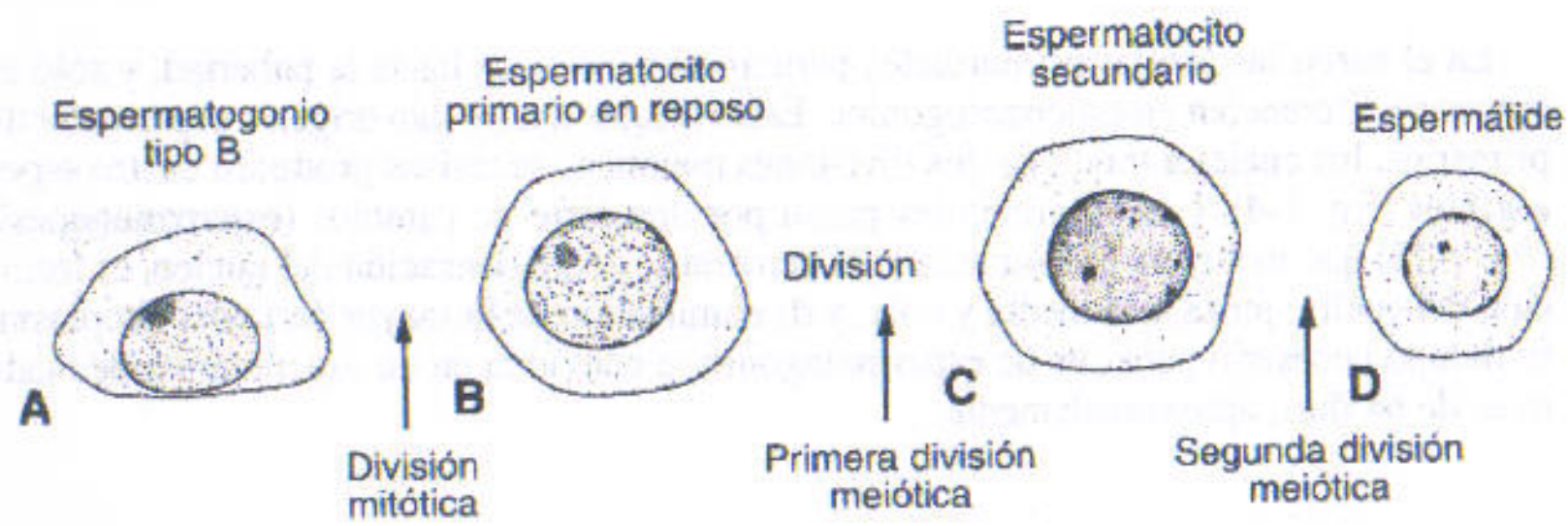


Fig. 1-23. Los productos de la meiosis durante la espermatogénesis en humanos.

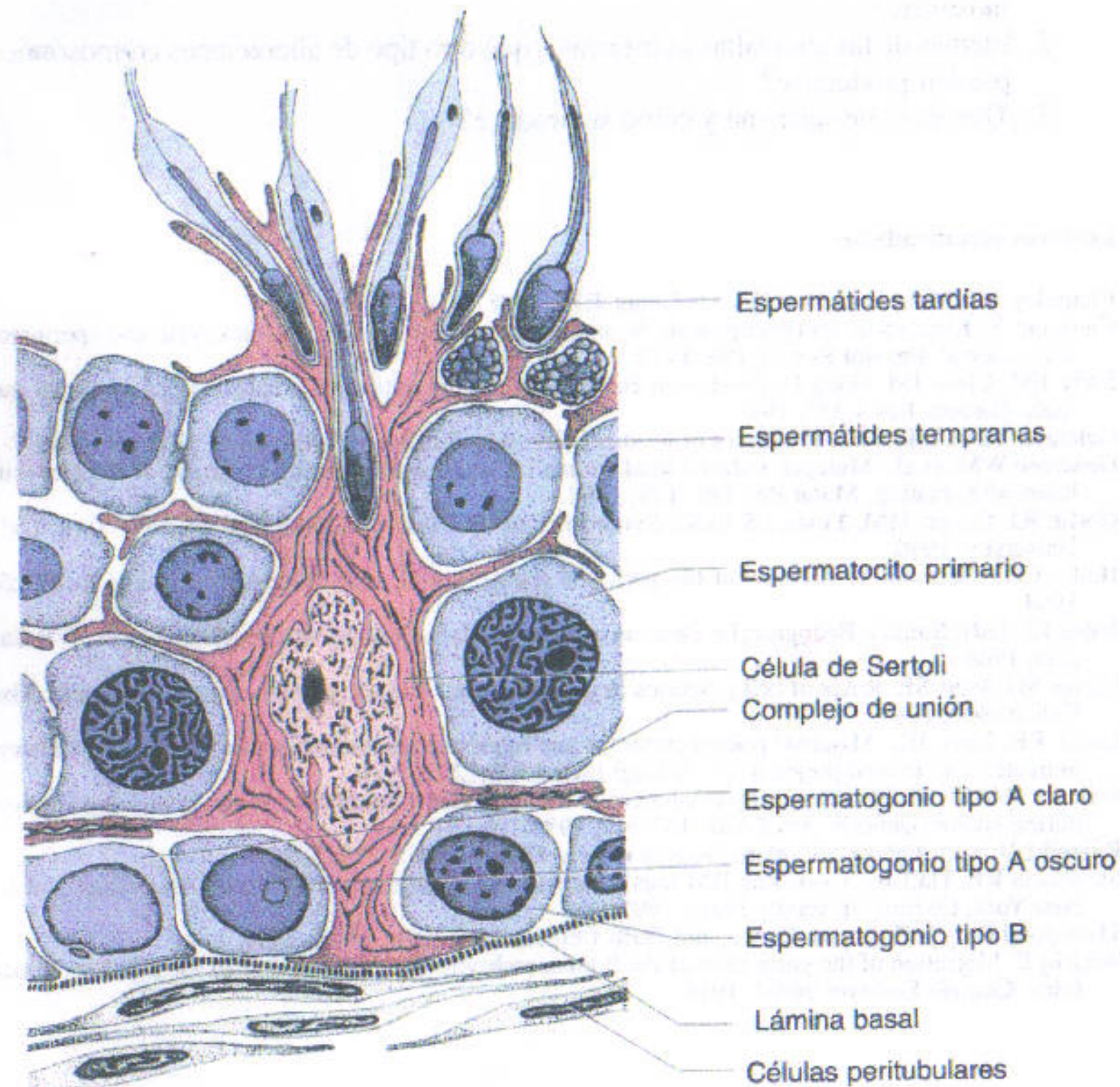


Fig. 1-24. Células de Sertoli y maduración de espermatocitos. Espermatogonios, espermatocitos y espermatídes tempranas ocupan depresiones en las superficies basolaterales de la célula de sostén; las espermatídes en etapas avanzadas están situadas en profundos recesos cerca del ápice.

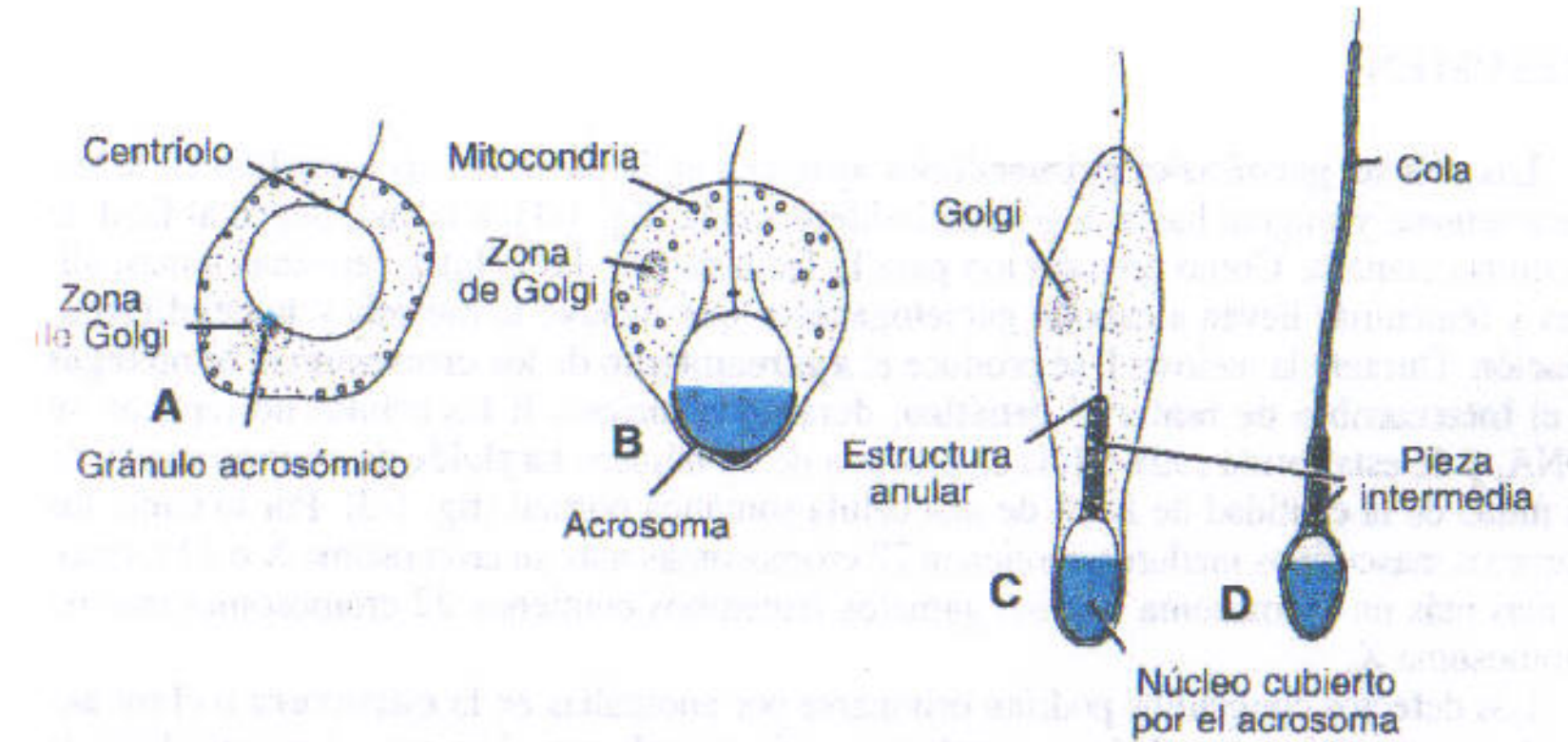


Fig. 1-25. Etapas más importantes de la transformación de la espermatíde humana en espermatozoide.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Gametos anormales

En el ser humano y en la mayor parte de los mamíferos, a veces un folículo ovárico contiene dos o tres ovocitos primarios claramente distinguibles (fig. 1-26A). Si bien estos ovocitos pueden dar origen a embarazos gemelares o triples, suelen degenerar antes de llegar a la madurez. En casos poco frecuentes, un ovocito primario contiene dos núcleos y aun tres (fig. 1-26B). Sin embargo, estos ovocitos binucleados o trinucleados mueren antes de llegar a la madurez.

A diferencia de los ovocitos atípicos, con frecuencia se advierten espermatozoides anormales y se observan defectos en el 10% de ellos, aproximadamente. La anomalía puede ser tanto de la cabeza como de la cola; los espermatozoides pueden ser gigantes o enanos y en ocasiones ellos están unidos (fig. 1-26C). Los espermatozoides que presentan anomalías morfológicas no poseen movilidad normal y es probable que por ello no lleguen a fecundar a los ovocitos.

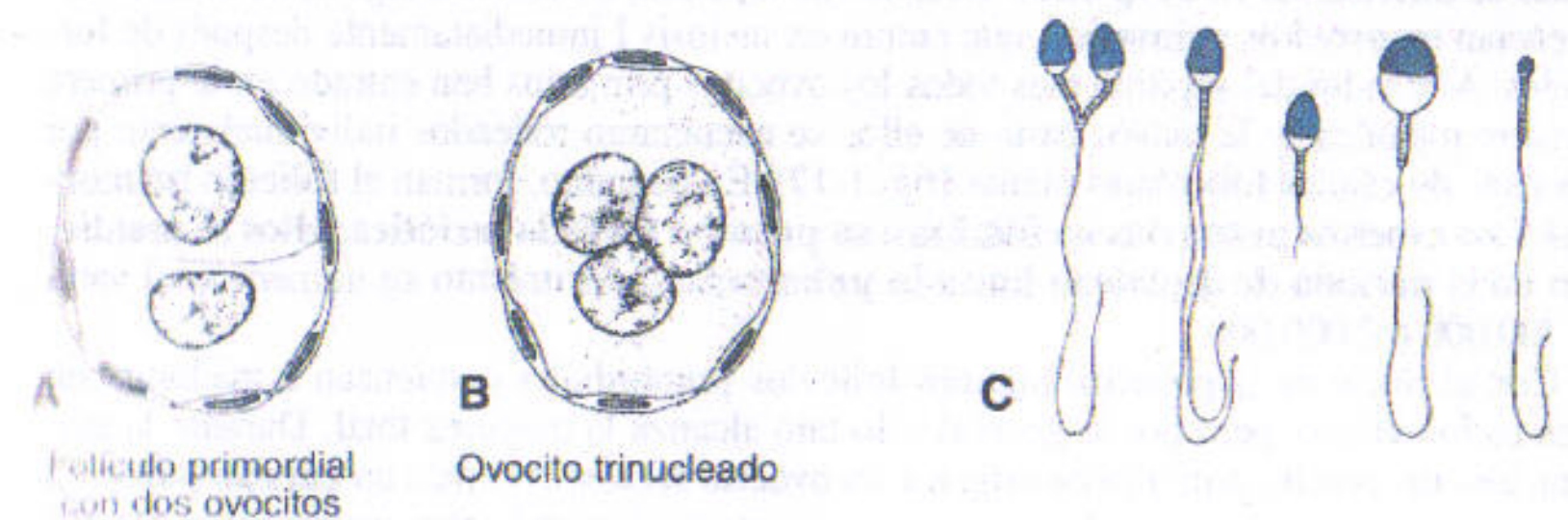


Fig. 1-26. Células germinales anormales. A. Folículo primordial con dos ovocitos. B. Ovocito trinucleado. C. Varios tipos de espermatozoides anormales.

RESUMEN

Las **células germinales primordiales** aparecen en la pared del saco vitelino en la tercera semana y migran hacia la gónada indiferenciada (fig. 1-1), a la cual llegan al final de la quinta semana. Como preparación para la fecundación, las células germinales masculinas y femeninas llevan a cabo la gametogénesis, que incluye la **meiosis** y la **citodiferenciación**. Durante la meiosis I, se produce el **apareamiento de los cromosomas homólogos** y el **intercambio de material genético**; durante la meiosis II las células no replican su DNA, y de esta forma cada célula es provista de un número **haploide** de cromosomas y de la mitad de la cantidad de DNA de una célula somática normal (fig. 1-3). Por lo tanto, los gametos masculinos maduros contienen 22 cromosomas más un cromosoma X o 22 cromosomas más un cromosoma Y, y los gametos femeninos contienen 22 cromosomas más un cromosoma X.

Los defectos congénitos podrían originarse por anomalías en la **estructura** o el **número de cromosomas** y también por **mutaciones de un solo gen**. Aproximadamente el 7% de los defectos congénitos más importantes se deben a anomalías cromosómicas y el 8% a mutaciones genéticas. Las **trisomías** (un cromosoma extra) y las **monosomías** (pérdida de un cromosoma) se originan durante la mitosis o meiosis. Durante la meiosis, los cromosomas homólogos normalmente se aparean y luego se separan. Sin embargo, la separación sin falla (**no disyunción**), una de las células recibe demasiados cromosomas y la otra, menos (fig. 1-5). La incidencia de anomalías cromosómicas numéricas en niños se incrementa con la edad de la madre, particularmente en mujeres mayores de 35 años de edad. Las anomalías cromosómicas estructurales incluyen grandes **deleciones** (**síndrome del maullido de gato**) y **microdeleciones**. Las microdeleciones involucran a genes contiguos que podrían resultar en defectos tales como el **síndrome de Angelman** (deleción materna del cromosoma 15q11-15q13) o el **síndrome de Prader-Willi** (deleción paterna, 15q11-15q13). Estos síndromes son también un ejemplo de **impronta**, debido a que ellos dependen de si el material genético afectado es heredado de la madre o del padre. Las mutaciones de los genes pueden ser **dominante** (sólo un gen de un par de alelos tiene que ser afectado para producir una alteración) o **recesiva** (ambos genes de un par de alelos deben estar mutados). Las mutaciones responsables de muchos defectos congénitos afectan genes involucrados en el desarrollo embrionario normal.

En la mujer, la maduración desde células germinales primordiales a gametos maduros, denominada **ovogénesis**, **comienza antes del nacimiento**; en el hombre, esto se denomina **espermatogénesis** y **empieza en la pubertad**. En la mujer, las células germinales primordiales se diferencian en **ovogonios**. Después de repetidas divisiones, alguna de éstas se diferencian en **ovocitos primarios**, que entran en meiosis I inmediatamente después de formados. Alrededor del séptimo mes todos los ovocitos primarios han entrado en la primera división meiótica, y la mayor parte de ellos se encuentran rodeados individualmente por una capa de células foliculares planas (fig. 1-17). En conjunto, forman el **folículo primordial**. Los ovocitos primarios **no finalizan su primera división meiótica; ellos se mantienen en el período de diploteno hasta la pubertad**. Al nacimiento su número total varía de 700.000 a 2.000.000.

Con el inicio de la pubertad algunos folículos primordiales comienzan a madurar con cada ciclo ovárico, pero por lo general sólo uno alcanza la madurez total. Durante la maduración, un ovocito primario da origen a un **ovocito secundario** más un **cuerpo polar**. El ovocito secundario, a su vez, da origen a un ovocito maduro más otro cuerpo polar. De allí que un ovocito primario evoluciona para convertirse en un ovocito maduro y tres cuerpos polares (fig. 1-4).

En el varón las células primordiales permanecen inactivas hasta la pubertad, y solo entonces se diferencian en espermatogonios. Estas células madre dan origen a espermatocitos primarios, los cuales a través de dos divisiones meióticas sucesivas producen cuatro **espermátides** (fig. 1-4). Las espermátides pasan por una serie de cambios (**espermioogénesis**) (fig. 1-25) que incluyen: a) formación del acrosoma, b) condensación del núcleo, c) formación del cuello, pieza intermedia y cola, y d) eliminación de la mayor parte del citoplasma. El tiempo necesario para que un espermatogonio se convierta en un espermatozoide maduro es de 64 días, aproximadamente.

PROBLEMAS A RESOLVER

1. ¿Cuál es la causa más común de anomalías del número de cromosomas? Dé un ejemplo de síndrome clínico debido a la presencia de un número anormal de cromosomas.
2. Además de las anomalías numéricas, ¿qué otro tipo de alteraciones cromosómicas pueden producirse?
3. ¿Qué es el mosaicismo y cómo se produce?

Lecturas recomendadas

- Chandley AC: Meiosis in Man. Trends Genet 4:79, 1988.
 Clermont Y: Kinetics of spermatogenesis in mammals: seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal. Physiol Rev 52:198, 1972.
 Eddy EM, Clark JM, Gong D, Fenderson BA: Origin and migration of primordial germ cells in mammals. Gamete Res 4:333, 1981.
 Gelehrter TD, Collins FS: Principles of Medical Genetics. Baltimore, Williams & Wilkins, 1990.
 Generoso WM, et al.: Mutagen induced fetal anomalies and death following treatment of females within hours after mating. Mutat Res 199: 175, 1988.
 Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS (eds): Syndromes of the Head and Neck. 3rd ed. New York, Oxford University, 1990.
 Heller CG, Clermont Y: Kinetics of the germinal epithelium in man. Recent Prog Horm Res 20:545, 1964.
 Jones KL (ed): Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988.
 Larsen WJ, Wert SE: Roles of cell junctions in gametogenesis and early embryonic development. Tissue Cell 20:809, 1988.
 Lenke RR, Levy HL: Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: an international survey of untreated and treated pregnancies. N Engl J Med 303:1202, 1980.
 Pelletier RA, We K, Balakier H: Development of membrane differentiations in the guinea pig spermatid during spermiogenesis. Am J Anat 167:119, 1983.
 Russell LD: Sertoligerm cell interactions: a review. Gamete Res 3:179, 1980.
 Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM (eds): Human Malformations and Related Anomalies. Vol I, II. New York, Oxford University Press, 1993.
 Thorogood P (ed): Embryos, Genes, and Birth Defects. New York, Wiley, 1997.
 Witschj E: Migration of the germ cells of the human embryos from the yolk sac to the primitive gonadal folds. Contrib Embryol 36:67, 1948.

2 Primera semana de desarrollo: de la ovulación a la implantación

Ciclo ovárico

En la pubertad, comienzan los ciclos menstruales regulares de la mujer. Estos **ciclos sexuales** son regulados por el hipotálamo. La **hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)** producida por el hipotálamo actúa sobre las células del lóbulo anterior de la hipófisis, las cuales, a su vez, secretan las **gonadotropinas**. Estas hormonas, la **hormona foliculoestimulante (FSH)** y la **hormona luteinizante (LH)**, estimulan y regulan los cambios cíclicos en el ovario.

Al comenzar cada ciclo ovárico, 5 a 15 folículos primordiales empiezan a crecer bajo la influencia de la FSH (fig. 2-1). En condiciones normales sólo uno de estos folículos alcanza su madurez total y se expulsa únicamente un ovocito; los demás degeneran y se convierten en folículos atrésicos. En el ciclo siguiente comienza a crecer otro grupo de folículos y también en este caso sólo uno llega a la madurez. En consecuencia, la mayor parte de los folículos degeneran sin llegar a la madurez completa. Cuando un folículo se torna atrésico, el ovocito y las células foliculares adyacentes degeneran y son sustituidos por tejido conectivo, lo cual forma el **cuerpo atrésico**. La FSH también estimula la maduración de las células **foliculares (granulosas)** que rodean al ovocito. A su vez, la proliferación de estas células está mediada por el factor de diferenciación del crecimiento-9 (GDF-9), un miembro de la familia del factor de crecimiento transformador- β (TGF- β). Las células granulosas y tecaes, que actúan en conjunto, elaboran estrógenos que: a) hacen que el endometrio uterino entre en la **fase proliferativa** o folicular; b) generan fluidez del moco cervical para permitir el pasaje de los espermatozoides y c) estimulan a la hipófisis para que secrete hormona luteinizante. En la mitad del ciclo hay un **aumento brusco de LH** que: a) eleva las concentraciones del factor promotor de la maduración, que lleva al ovocito a completar la meiosis I y a iniciar la meiosis II; b) estimula la producción de progesterona por las células estromales foliculares (**luteinización**) y c) provoca la ruptura folicular y la ovulación.

Ovulación

En los días inmediatamente anteriores a la ovulación, por la acción de las hormonas foliculoestimulante y luteinizante, el folículo de De Graaf crece rápidamente hasta un diámetro de 15 mm. En coincidencia con el desarrollo final del folículo de De Graaf el ovocito primario, que hasta entonces permanecía en el período de diploteno, reanuda y completa su primera división meiótica. Entretanto, la superficie del ovario comienza a presentar un abultamiento lo-

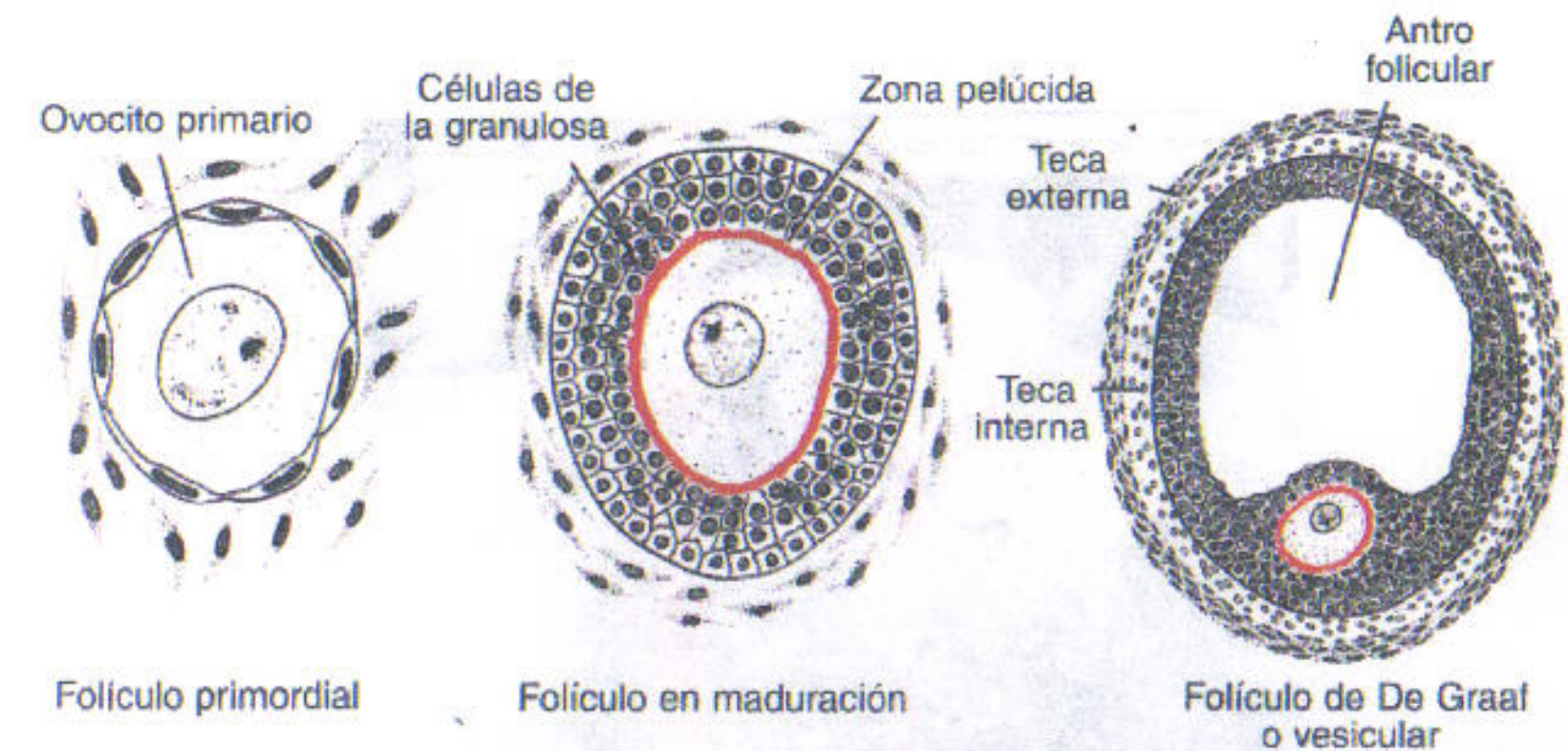


Fig. 2-1. Cambios que tienen lugar en el folículo primordial durante la primera mitad del ciclo ovárico. Por influencia de la FSH, el folículo primordial se convierte por maduración en el folículo de De Graaf. El ovocito permanece en el período de diploteno como ovocito primario hasta poco antes de la ovulación. En los últimos días del período de crecimiento, los estrógenos producidos por las células foliculares y de la teca estimulan la formación de LH en la hipófisis (fig. 2-13).

cal, en cuyo vértice aparece una mancha avascular, el llamado **estigma**. Una elevada concentración de LH aumenta la actividad de collagenasa, resultando en la digestión de las fibras de colágeno que rodean al folículo. Los niveles de prostaglandinas también se incrementan en respuesta al aumento brusco de LH y causan contracciones musculares locales en la pared del ovario. Estas contracciones expulsan al ovocito que, junto con las células de la granulosa que lo rodean desde la región del cúmulo oóforo, se desprende y flota fuera del ovario (figs. 2-2 y 2-3). Algunas de las células del cúmulo oóforo vuelven a organizarse alrededor de la zona

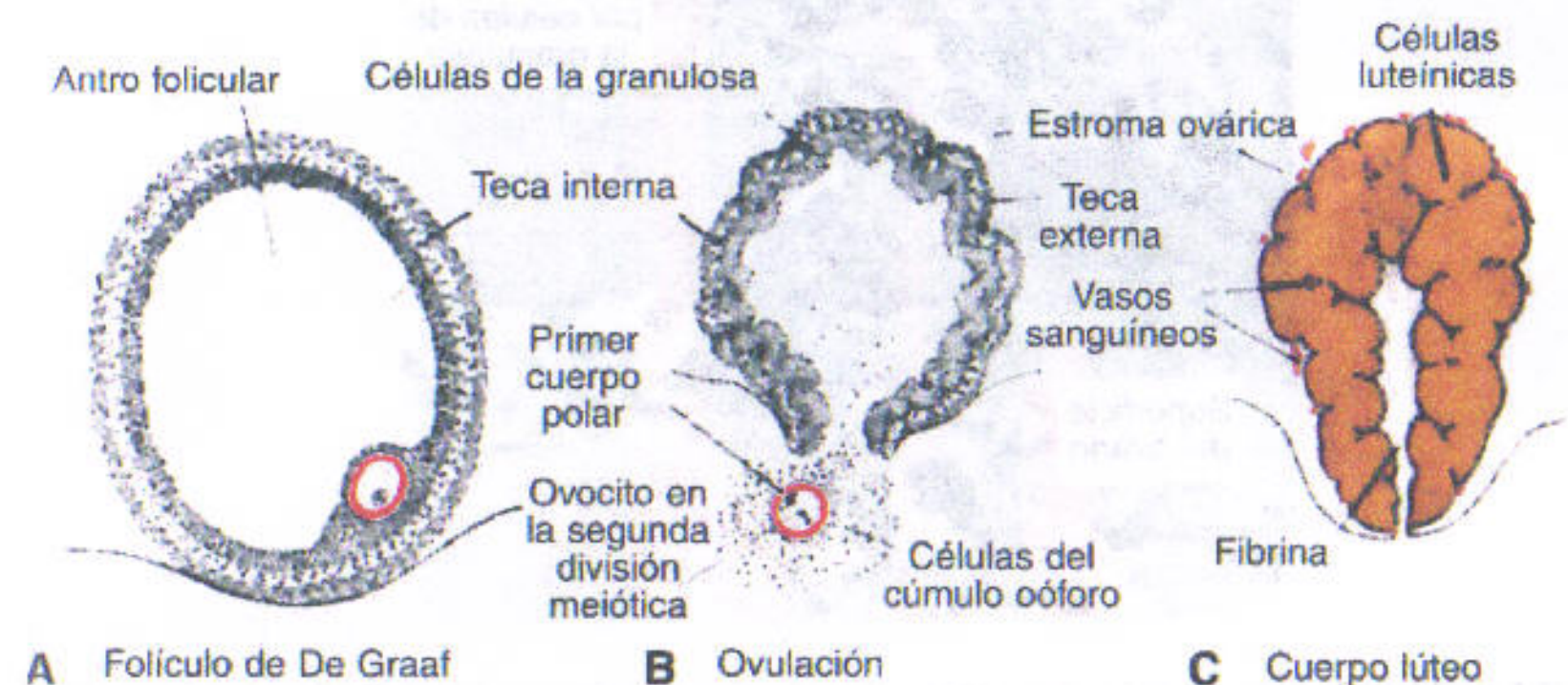


Fig. 2-2. A. Folículo de De Graaf inmediatamente antes de su ruptura. B. Ovulación. El ovocito, que está iniciando su segunda división meiótica, es expulsado del ovario, junto con un gran número de células del cúmulo oóforo. Las células foliculares que quedan dentro del folículo colapsado se convierten por diferenciación en células luteínicas. C. Cuerpo lúteo. Advértase el gran tamaño del cuerpo lúteo causado por la hipertrofia y la acumulación de lípidos en las células de la granulosa y de la teca interna. El resto de la cavidad del folículo está ocupado por fibrina.



Fig. 2-3. A. Micrografía electrónica de barrido del proceso de ovulación en el ratón. La superficie del ovocito se halla cubierta por la zona pelúcida. Obsérvese el cúmulo oóforo compuesto por células de la granulosa. **B.** Micrografía electrónica de barrido de un ovocito de coneja, una hora y media después de la ovulación. El ovocito, que se halla rodeado por células de la granulosa, se encuentra sobre la superficie del ovario. Advértase el sitio de ovulación.

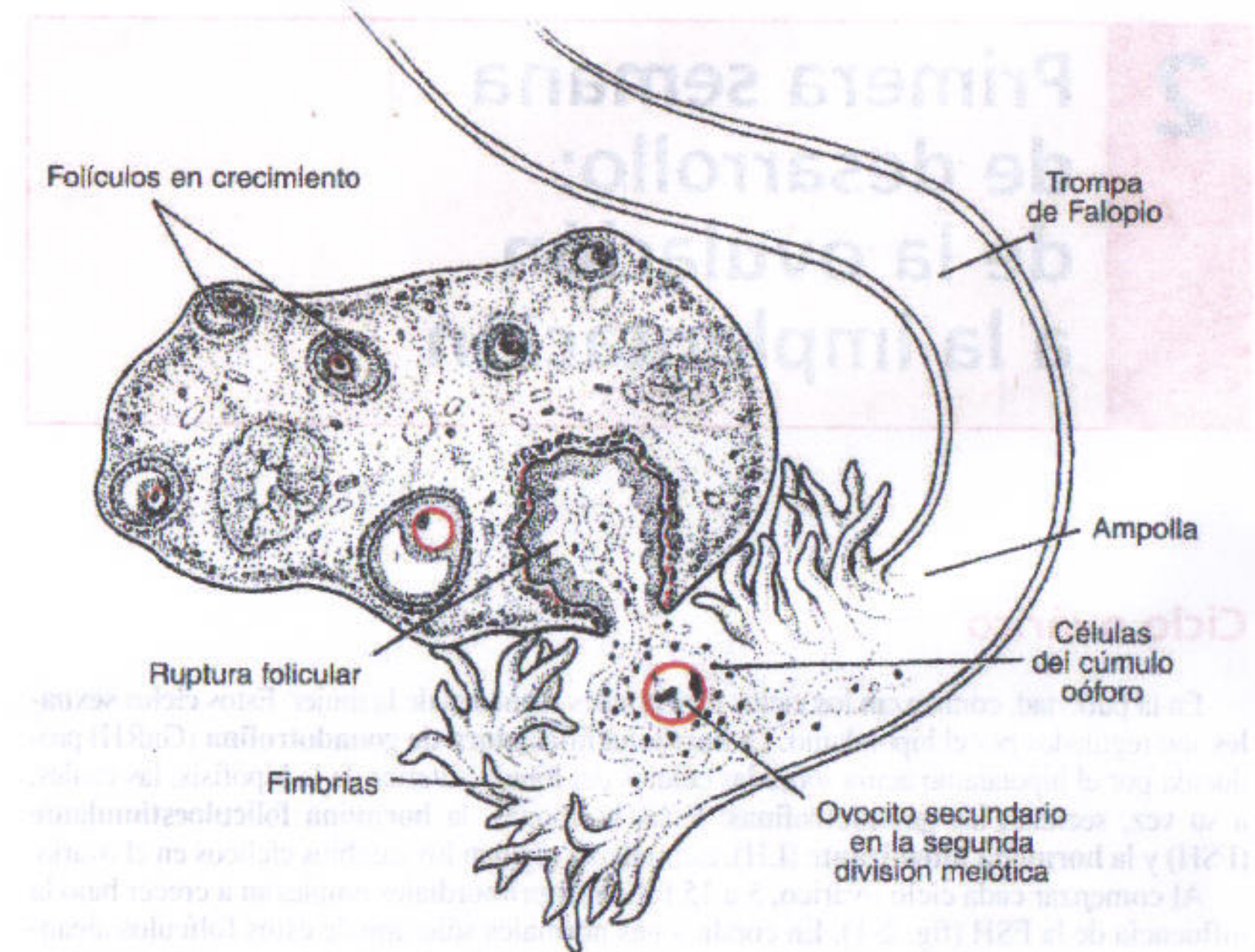


Fig. 2-4. Relación entre las fimbrias y el ovario. Durante la ovulación se considera que las fimbrias experimentan un movimiento de barrido sobre el folículo que está rompiéndose, para recoger el ovocito y conducirlo hasta la trompa uterina.

pelúcida y forman la **corona radiada** (figs. 2-4 a 2-6). En el momento en que el ovocito con las células del cúmulo oóforo es expulsado del ovario (**ovulación**) termina la primera división meiótica y el ovocito secundario inicia su segunda división meiótica (fig. 2-2B).

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Ovulación

Algunas mujeres durante la ovulación tienen un ligero dolor, denominado **dolor intermenstrual** debido, a que normalmente se presenta en una etapa intermedia entre uno y otro ciclo menstrual. La ovulación es también acompañada, generalmente, por una elevación de la temperatura basal, que puede ser controlada para determinar en qué momento se libera el ovocito. En algunas mujeres, la ovulación no se produce a causa de una concentración reducida de gonadotrofinas. En estos casos se puede emplear algún agente que estimule la liberación de gonadotrofinas y, en consecuencia, la ovulación. Si bien estas drogas son eficaces, a menudo producen ovulaciones múltiples con lo cual el riesgo de embarazo múltiple es 10 veces mayor en estas mujeres que en la población general.

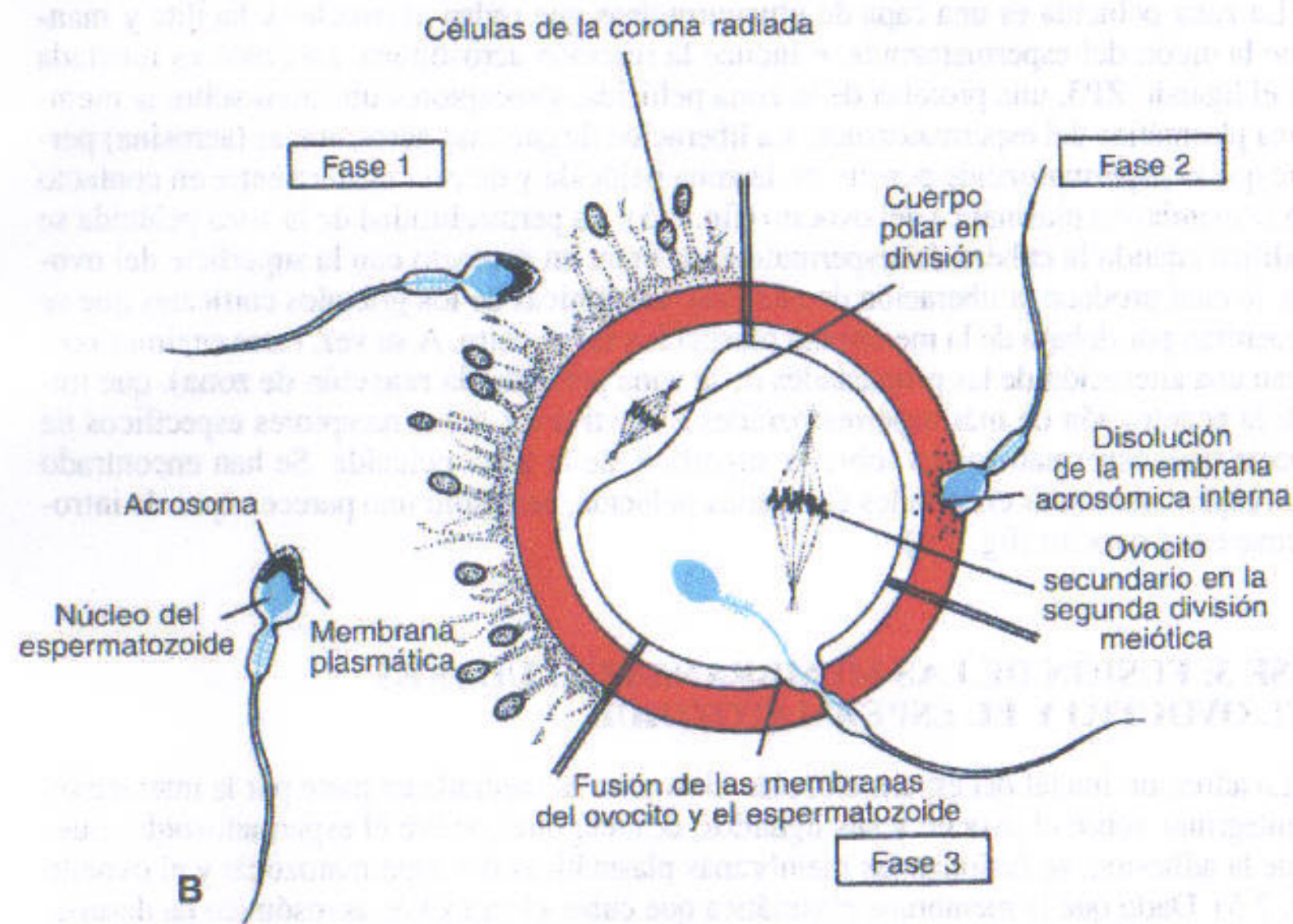
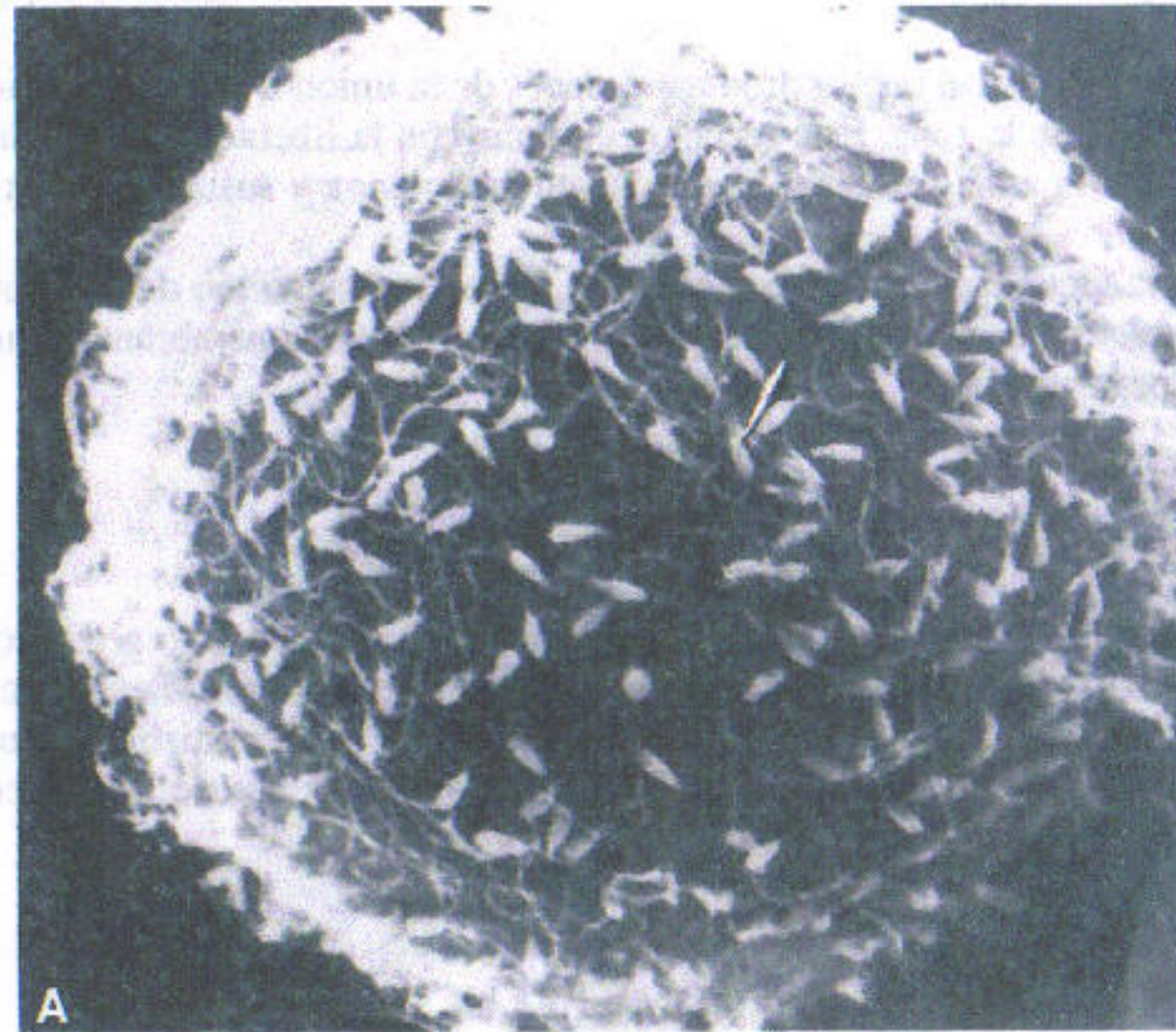


Fig. 2-5. A. Micrografía electrónica de barrido de espermatozoides uniéndose a la zona pelúcida. B. Las tres fases de penetración del ovocito. En la fase 1, los espermatozoides se abren paso a través de la barrera de la corona radiada; en la fase 2, uno o más espermatozoides se introducen en la zona pelúcida; en la fase 3, un espermatozoides atraviesa la membrana del ovocito y pierde su propia membrana plasmática. El dibujo de la izquierda muestra un espermatozoides normal con su caperuza acrosómica.

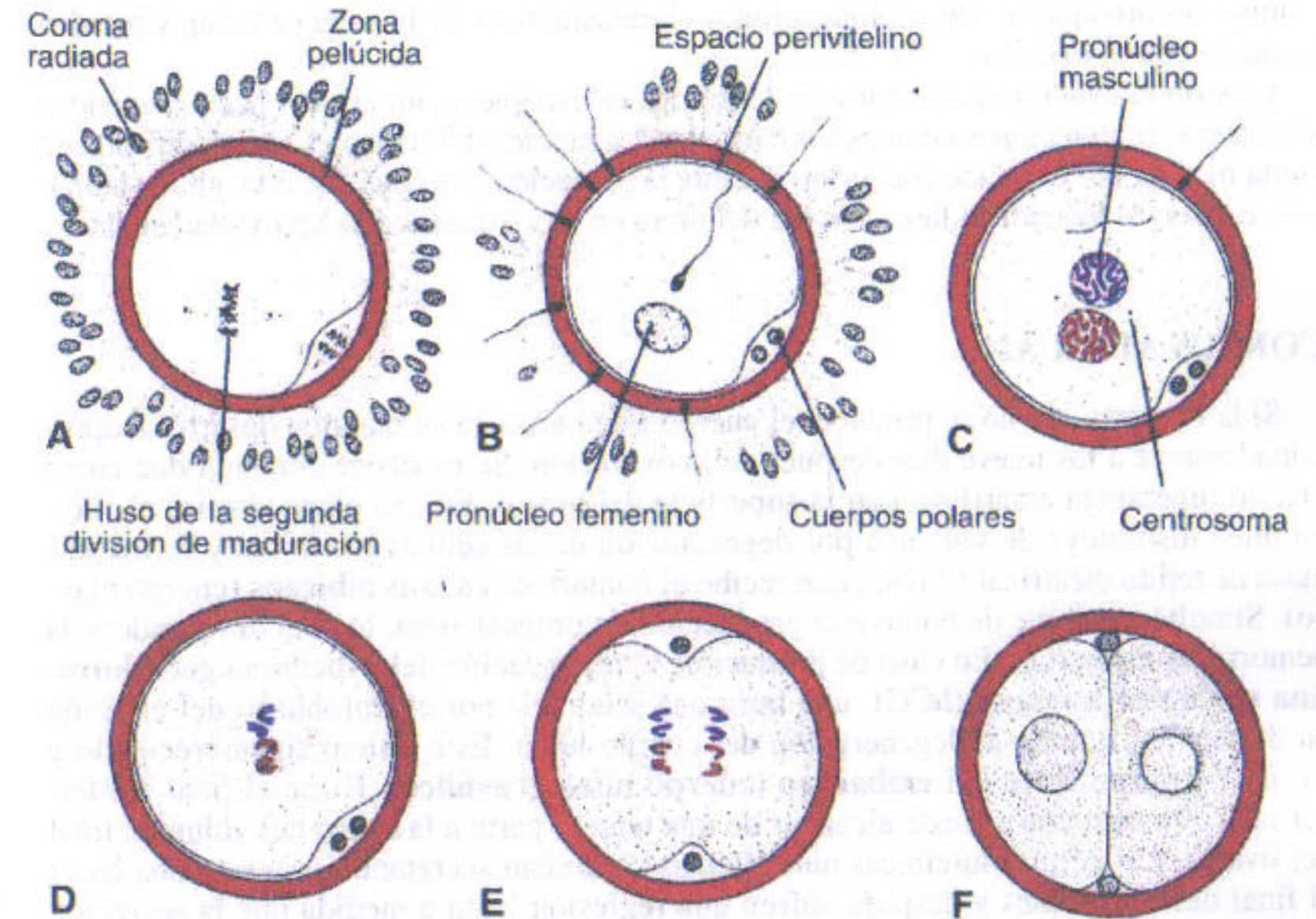


Fig. 2-6. A. Ovocito inmediatamente después de la ovulación, en el cual se muestra el huso de la segunda división meiótica. B. Un espermatozoides ha entrado en el ovocito, que ha terminado su segunda división meiótica. Los cromosomas del ovocito están dispuestos en un núcleo vesicular, el pronúcleo femenino. Se advierten las cabezas de varios espermatozoides hundidas en la zona pelúcida. C. Pronúcleos masculino y femenino. D y E. Los cromosomas se disponen sobre el huso, se separan longitudinalmente y se desplazan hacia polos opuestos. F. Estado bicelular.

CUERPO LÚTEO

Después de la ovulación, las células de la granulosa que quedan en la pared del folículo que se ha abierto, junto con las células de la teca interna, son vascularizadas por los vasos que las rodean y se tornan poliédricas. Por influencia de la hormona luteinizante estas células adquieren un pigmento amarillento y se convierten en **células luteínicas**, las cuales forman el **cuerpo lúteo** o cuerpo amarillo y secretan la hormona progesterona (fig. 2-2C). La progesterona, que actúa junto con las hormonas estrogénicas, hace que la mucosa uterina alcance la fase **progestacional**, **luteínica** o **estado secretorio** como preparación para la implantación del embrión.

TRANSPORTE DEL OVOCITO

Poco antes de la ovulación, las fimbrias de las trompas de falopio comienzan a cubrir la superficie del ovario, y el propio oviducto inicia contracciones rítmicas. Se considera que el ovocito, rodeado por algunas células de la granulosa (figs. 2-3 y 2-4), es llevado hacia la trompa por los movimientos de vaivén de las fimbrias y por los movimientos de los cilios del revestimiento epitelial. Una vez en la trompa, las células del

cúmulo oóforo apartan sus prolongaciones citoplasmáticas de la zona pelúcida y pierden contacto con el ovocito.

Cuando el ovocito se encuentra en la trompa de Falopio es impulsado hacia la cavidad uterina por contracciones de la pared muscular. La rapidez del transporte es modificada en cierta medida por el estado endocrino durante la ovulación y después de ésta, en los humanos, el ovocito fecundado llega a la luz del útero en tres o cuatro días aproximadamente.

CORPUS ALBICANS

Si la fecundación no se produce, el cuerpo lúteo alcanza su máximo desarrollo aproximadamente a los nueve días después de la ovulación. Se reconoce con facilidad como una protuberancia amarillenta en la superficie del ovario. En una etapa ulterior el cuerpo lúteo disminuye de volumen por degeneración de las células luteínicas y forma una masa de tejido cicatrizal fibroso, que recibe el nombre de **corpus albicans** (cuerpo blanco). Simultáneamente disminuye la producción de progesterona, lo cual desencadena la hemorragia menstrual. En caso de producirse la fecundación del ovocito, la **gonadotropina coriónica humana** (hCG), una hormona secretada por el trofoblasto del embrión en desarrollo, impide la degeneración del cuerpo lúteo. Este último sigue creciendo y forma el **cuerpo lúteo del embarazo** (**cuerpo lúteo gravídico**). Hacia el final del tercer mes esta estructura puede alcanzar de una tercera parte a la mitad del volumen total del ovario. Las células luteínicas amarillentas continúan secretando progesterona hasta el final del cuarto mes y después sufren una regresión lenta a medida que la secreción de progesterona a cargo del componente trofoblástico de la placenta se adecua a las necesidades del embarazo. La extirpación del cuerpo amarillo gravídico antes del cuarto mes suele llevar al aborto.

Fecundación

La fecundación, fenómeno en virtud del cual se fusionan los gametos masculino y femenino, tiene lugar en la **región de la ampolla de la trompa uterina**. Es ésta la parte más ancha de la trompa y se halla localizada próxima al ovario (fig. 2-4). Los espermatozoides pueden mantenerse viables en el tracto reproductor femenino durante varios días.

Los espermatozoides pasan rápidamente de la vagina al útero y después al istmo de cada una de las trompas de Falopio. Este ascenso es causado por la actividad flagelar en el moco cervical y las contracciones de las capas musculares del útero y de la trompa. Una vez en la trompa uterina, el istmo sirve como un reservorio de espermatozoides y el movimiento desde esta región a la ampolla es un proceso sincronizado. Inmediatamente después de su llegada al tracto genital femenino, los espermatozoides no están en condiciones de fecundar al ovocito y deben experimentar: a) la **capacitación** y b) la **reacción acrosómica** para adquirir esta capacidad.

Capacitación es el período de condicionamiento en el aparato genital femenino que, en el ser humano, dura aproximadamente 7 horas. Muchos de estos condicionamientos, que ocurren en la trompa uterina, corresponden a interacciones epiteliales entre el espermatozoide y la mucosa superficial de la trompa de Falopio. Durante este período, la membrana plasmática que recubre la región acrosómica de los espermatozoides elimina una capa de glucoproteína y proteínas del plasma seminal. Únicamente los espermatozoi-

des capacitados pueden pasar a través de las células de la corona radiada y experimentar la reacción acrosómica.

La **reacción acrosómica**, que se produce después de la unión a la zona pelúcida, es inducida por proteínas de la zona. Esta reacción culmina con la liberación de enzimas necesarias para penetrar la zona pelúcida, que incluyen la acrosina y sustancias del tipo de la tripsina (fig. 2-5).

Las fases de la fecundación son las siguientes. Fase 1: penetración de la corona radiada; fase 2: penetración de la zona pelúcida, y fase 3: fusión de las membranas celulares del ovocito y del espermatozoide.

FASE 1: PENETRACIÓN DE LA CORONA RADIADA

De los 200 a 300 millones de espermatozoide depositados en el tracto genital de la mujer, sólo de 300 a 500 llegan al sitio de fecundación. Se necesita únicamente uno de ellos para la fecundación y se considera que los demás ayudan al espermatozoide fecundante a atravesar las barreras que protegen al gameto femenino. El espermatozoide capacitado pasa libremente a través de las células de la corona radiada (fig. 2-5).

FASE 2: PENETRACIÓN DE LA ZONA PELÚCIDA

La zona pelúcida es una capa de glucoproteínas que rodea al ovocito y facilita y mantiene la unión del espermatozoide, e induce la reacción acrosómica. La unión es mediada por el ligando ZP3, una proteína de la zona pelúcida, y receptores ubicados sobre la membrana plasmática del espermatozoide. La liberación de enzimas acrosómicas (acrosina) permite que el espermatozoide penetre en la zona pelúcida y de esta manera entre en contacto con la membrana plasmática del ovocito (fig. 2-5). La permeabilidad de la zona pelúcida se modifica cuando la cabeza del espermatozoide entra en contacto con la superficie del ovocito, lo cual produce la liberación de enzimas lisosómicas de los gránulos corticales que se encuentran por debajo de la membrana plasmática del ovocito. A su vez, estas enzimas provocan una alteración de las propiedades de la zona pelúcida (la **reacción de zona**), que impide la penetración de más espermatozoides e inactiva los sitios receptores específicos de especie para espermatozoides sobre la superficie de la zona pelúcida. Se han encontrado otros espermatozoides encerrados en la zona pelúcida, pero sólo uno parece capaz de introducirse en el ovocito (fig. 2-6).

FASE 3: FUSIÓN DE LAS MEMBRANAS CELULARES DEL OVOCITO Y EL ESPERMATOZOIDE

La adhesión inicial del espermatozoide al ovocito es mediada en parte por la interacción de integrinas sobre el ovocito y sus ligandos, desintegrinas, sobre el espermatozoide. Luego de la adhesión, se fusionan las membranas plasmáticas del espermatozoide y el ovocito (fig. 2-5). Dado que la membrana plasmática que cubre el capuchón acrosómico ha desaparecido durante la reacción acrosómica, la fusión se produce entre la membrana del ovocito y la membrana que cubre la región posterior de la cabeza del espermatozoide (fig. 2-5). En el ser humano, tanto la cabeza como la cola del espermatozoide penetran en el citoplasma del ovocito, pero la membrana plasmática queda sobre la superficie del ovocito.

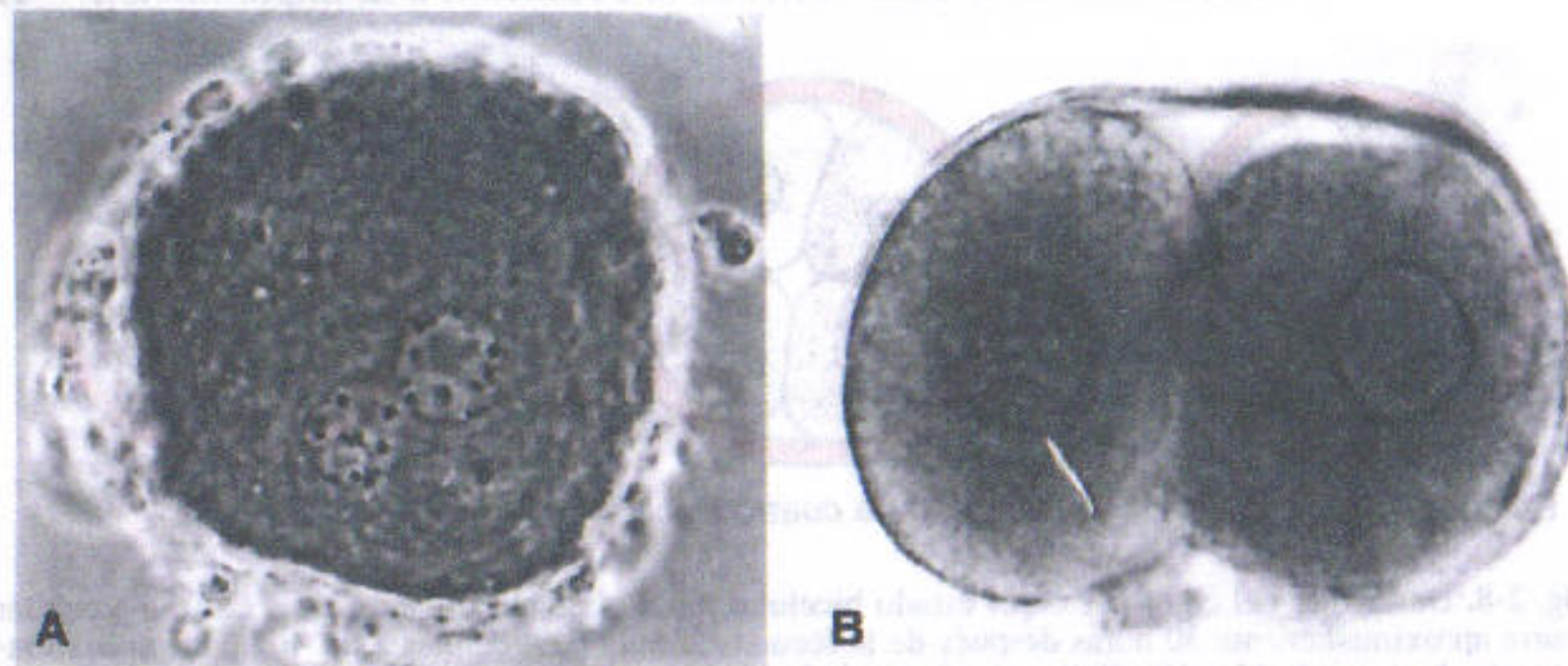


Fig. 2-7. A. Vista por contraste de fase del estado pronuclear de un ovocito humano fecundado, en la que se advierten los pronúcleos masculino y femenino. B. Estado bicelular de un cigoto humano.

En cuanto el espermatozoide penetra en el ovocito, éste responde de tres maneras diferentes:

1. **Reacciones corticales y de zona.** Como consecuencia de la liberación de gránulos corticales del ovocito, que contienen enzimas lisosómicas, a) la membrana del ovocito se torna impenetrable para otros espermatozoides, y b) la zona pelúcida modifica su estructura y composición, para impedir la unión y penetración de espermatozoides. De tal manera se impide la poliespermia (penetración de más de un espermatozoide dentro del ovocito).
2. **Reanudación de la segunda división meiótica.** Inmediatamente después del ingreso del espermatozoide, el ovocito completa su segunda división meiótica. Una de las células hijas casi no recibe citoplasma y se denomina **segundo cuerpo polar**; la otra célula hija es el **ovocito definitivo**. Sus cromosomas (22 más X) se disponen en un núcleo vesicular denominado **pronúcleo femenino** (figs. 2-6 y 2-7).
3. **Activación metabólica del huevo.** Es probable que el factor activador sea transportado por el espermatozoide. Podemos considerar que la activación que sigue a la fusión comprende los fenómenos celulares y moleculares iniciales relacionados con las primeras etapas de la embriogénesis.

Mientras tanto el espermatozoide avanza hasta quedar muy próximo al pronúcleo femenino. El núcleo se hincha y forma el **pronúcleo masculino** (fig. 2-6), mientras que la cola del espermatozoide se desprende y degenera. Desde el punto de vista morfológico, los pronúcleos masculino y femenino son indistinguibles y finalmente, ellos establecen un contacto íntimo y pierden sus envolturas nucleares (fig. 2-7A). Durante el crecimiento de los pronúcleos masculino y femenino (ambos haploides), cada pronúcleo debe replicar su DNA. En caso contrario, cada célula del cigoto en período bicelular tendría células con la mitad de la cantidad normal de DNA. Inmediatamente después de la síntesis de DNA los cromosomas se disponen en el huso, preparándose para una división mitótica normal. Los 23 cromosomas maternos y los 23 paternos (dobles) se dividen longitudinalmente en el centrómero y las cromátidas hermanas se desplazan hacia polos opuestos, brindando así a cada célula el número diploide normal de cromosomas y la cantidad normal de DNA (fig. 2-6D, E). En tanto las cromátidas hermanas se desplazan hacia los polos opuestos, aparece un profundo surco en la superficie de la célula que gradualmente divide al citoplasma en dos partes (figs. 2-6Fy 2-7B).

Los principales resultados de la fecundación son:

- **Restablecimiento del número diploide de cromosomas.** La mitad procedente del padre y la mitad de la madre. En consecuencia, el cigoto posee una nueva combinación de cromosomas, diferente de la de ambos progenitores.
- **Determinación del sexo del nuevo individuo.** Un espermatozoide que posea X producirá un embrión femenino (XX) y un espermatozoide que posea Y originará un embrión masculino (XY). En consecuencia, el sexo cromosómico del embrión queda determinado en el momento de la fecundación.
- **Iniciación de la segmentación.** Si no se produce la fecundación el ovocito suele degenerar en el término de 24 horas después de la ovulación.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Métodos anticonceptivos

Las técnicas anticonceptivas de barrera incluyen el preservativo masculino, de látex, que a menudo contiene sustancias químicas espermicidas y se coloca cubriendo el pene; y el preservativo femenino, fabricado en poliuretano, que recubre la vagina. Otros métodos de barrera, que se colocan en la vagina son: el diafragma, el capuchón cervical y la esponja anticonceptiva.

La píldora de anticoncepción es una combinación de estrógenos y análogos de la progesterona o progestágenos, que juntos inhiben la ovulación pero permiten la menstruación. Ambas hormonas impiden la liberación de FSH y LH de la hipófisis. Las píldoras se toman durante 21 días y al cabo de este término se suspenden para que se produzca la menstruación, después de la cual se repite el ciclo.

Depo-Provera es un compuesto progestágeno que se usa como implante subdérmico o en inyección intramuscular para impedir la ovulación durante 5 años como máximo o 23 meses, respectivamente.

Los dispositivos intrauterinos (DIU) se colocan en la cavidad uterina. No está claro el mecanismo por el cual impiden el embarazo pero podrían tener algún efecto sobre los espermatozoides y los ovocitos o una acción inhibitoria en las etapas de desarrollo previas a la implantación.

La droga RU-486 provoca aborto si se administra dentro de las 8 semanas siguientes a la última menstruación. Produce la menstruación, posiblemente a través de su acción como agente antiprogesterona.

La vasectomía o la ligadura de trompas son medios anticonceptivos eficaces; ambos procedimientos pueden ser reversibles, aunque no en todos los casos.

Infertilidad

La **infertilidad** es un problema que se presenta entre el 15 y el 30% de las parejas. La infertilidad en el hombre puede deberse a un número insuficiente de espermatozoides, a su escasa movilidad o a ambas causas. En condiciones normales, el volumen de semen eyaculado es de 3 a 4 mL, y contiene 100 millones de espermatozoides por mL aproximadamente. Por lo general, son fértiles los hombres que presentan 20 millones de espermatozoides por mL, o 50 millones de espermatozoides en el eyaculado total.

La infertilidad en la mujer puede obedecer a varias causas, como obstrucción de los oviductos (que por lo común se debe a enfermedad inflamatoria pélvica), moco cervical hostil, inmunidad a los espermatozoides, falta de ovulación, y otras.

La **fecundación in vitro** del ovocito humano y la transferencia de embriones es una práctica frecuente que se lleva a cabo en algunos laboratorios, en todo el mundo. Se estimula primero el crecimiento folicular en el ovario mediante la administración de gonadotrofinas. Los ovocitos son recogidos por laparoscopia desde los folículos ováricos con un aspirador justo antes de la ovulación, cuando el ovocito se encuentra en las últimas etapas de la primera división meiótica. Se lo coloca en un medio de cultivo simple y se añaden inmediatamente los espermatozoides. Se efectúa el control del huevo fecundado hasta que llega el período de 8 células, momento en que se lo coloca en el útero donde cumple su desarrollo hasta el término del embarazo. Por fortuna, como el embrión es muy resistente a los efectos teratogénicos antes de su implantación, es mínimo el riesgo de anomalías en los nacimientos producidos mediante las técnicas in vitro.

Una desventaja de esta técnica es el reducido índice de éxitos, dado que únicamente se consigue que un 20% de los ovocitos fecundados se implanten y lleguen a término. Por lo tanto, para aumentar las posibilidades de éxito se extraen 4 o 5 ovocitos y después de fecundados se colocan en el útero. Este método provoca a veces nacimientos múltiples.

En otra técnica, denominada **transferencia intratubaria de gameto** (GIFT, por *gamete intrafallopian transfer*) se introducen ovocitos y espermatozoides en la ampolla de la trompa de Falopio, donde se produce la fecundación. El desarrollo continúa en forma normal. En otro método similar, la **transferencia intratubaria de cigoto** (ZIFT, por *zygote intrafallopian transfer*) se colocan los ovocitos fecundados en la región ampollar de la trompa. Ambos métodos requieren la permeabilidad de las trompas uterinas.

Casos veros de infertilidad masculina, en los que el eyaculado contiene pocos (**oligozoospermia**) o en algunos casos ningún espermatozoide vivo (**azoospermia**), pueden ser superados usando una **inyección intracitoplasmática de espermatozoides** (ICSI). Con esta técnica se inyecta un solo espermatozoide, que podría ser obtenido desde un punto en el tracto genital masculino, dentro del citoplasma del ovocito produciendo la fecundación. Esta aproximación ofrece a las parejas la alternativa de usar donantes de espermatozoides para la fecundación in vitro.

Segmentación

Cuando el cigoto ha llegado al período bicelular experimenta una serie de divisiones mitóticas que producen un incremento del número de células. Estas células, que se tornan más pequeñas con cada división de segmentación, se denominan **blastómeras** (fig. 2-8), y hasta la etapa de 8 células están agrupadas en forma poco compacta (fig. 2-9A). Sin embargo, después de la tercera segmentación, el contacto de las blastómeras entre sí es máximo y forman una bola compacta de células que se mantienen juntas por medio de uniones estrechas (fig. 2-9B). Este proceso, denominado **compactación**, separa las células internas, que se comunican ampliamente por medio de uniones en hendidura, de las células externas. Tres días después de la fecundación, aproximadamente, las células del embrión compactado vuelven a dividirse para formar una mórula (mora) de 16 células. Las células centrales de la **mórula** constituyen la **masa celular interna**, y la capa circun-



Fig. 2-8. Desarrollo del cigoto desde el estado bicelular hasta el de mórula avanzada. La fase bicelular ocurre aproximadamente 30 horas después de la fecundación; la de 4 células a las 40 horas, aproximadamente; la etapa de 12 a 16 células, alrededor de los 3 días, y la fase avanzada de mórula corresponde aproximadamente, a los 4 días. Durante este período, las blastómeras están rodeadas por la zona pelúcida, la cual desaparece hacia el final del cuarto día.

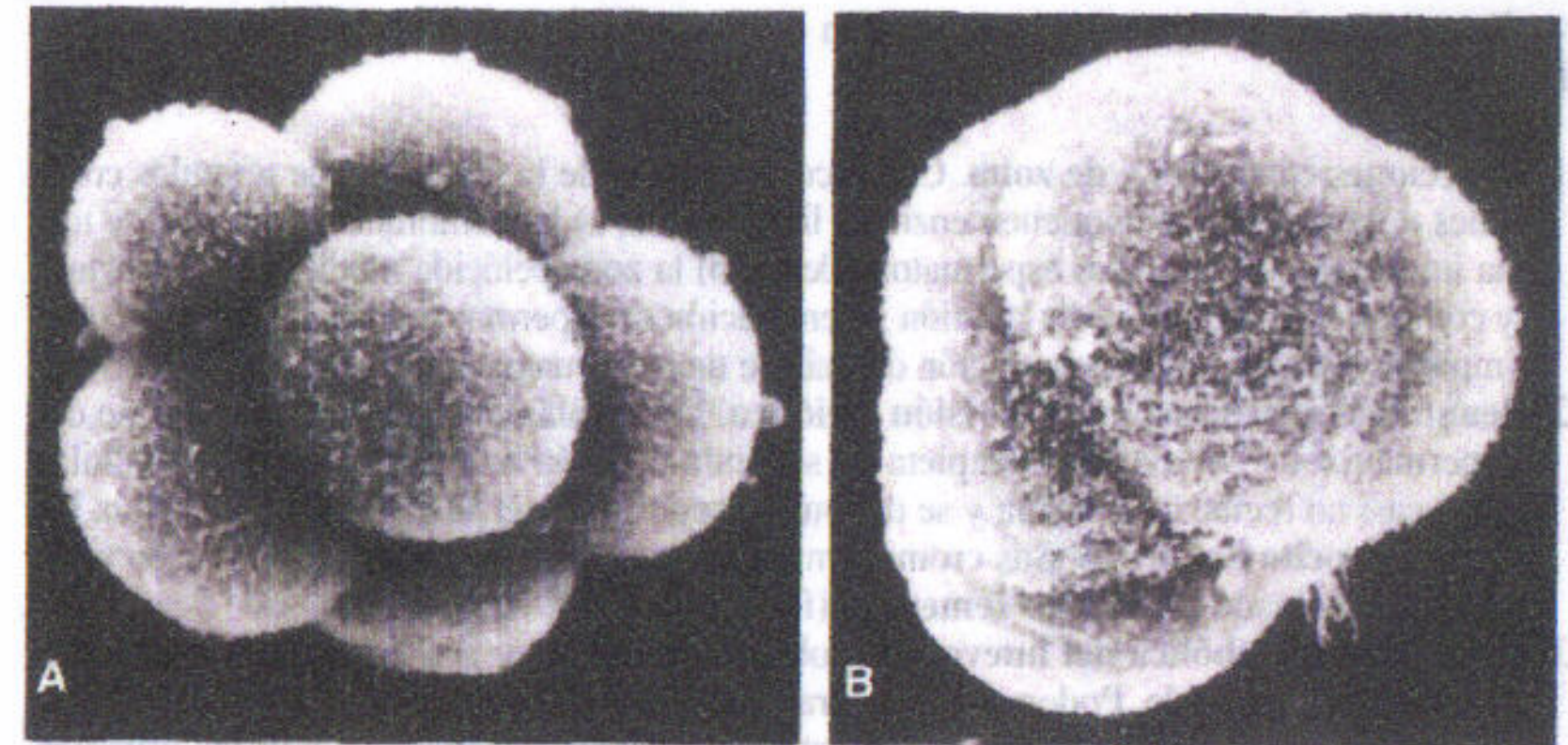


Fig. 2-9. Micrografía electrónica de barrido de embriones de ratón en la etapa de 8 células, en estado no compactado (A) y compactado (B). En el primer caso se advierte claramente el contorno de cada blastómera, mientras que después de la compactación el contacto entre las células es máximo y los contornos celulares son indefinidos.

dante de células forma la **masa celular externa**. La masa celular interna origina los tejidos del **embrión propiamente dicho** y la masa celular externa forma el **trofoblasto**, que más tarde contribuirá a formar la **placenta**.

Formación del blastocisto

Aproximadamente en el momento en que la mórula entra en la cavidad del útero, comienza a introducirse líquido por la zona pelúcida hacia los espacios intercelulares de la masa celular interna. Poco a poco los espacios intercelulares confluyen y, por último, se forma una cavidad única, denominada **cavidad del blastocisto** (fig. 2-10A y B). En esta

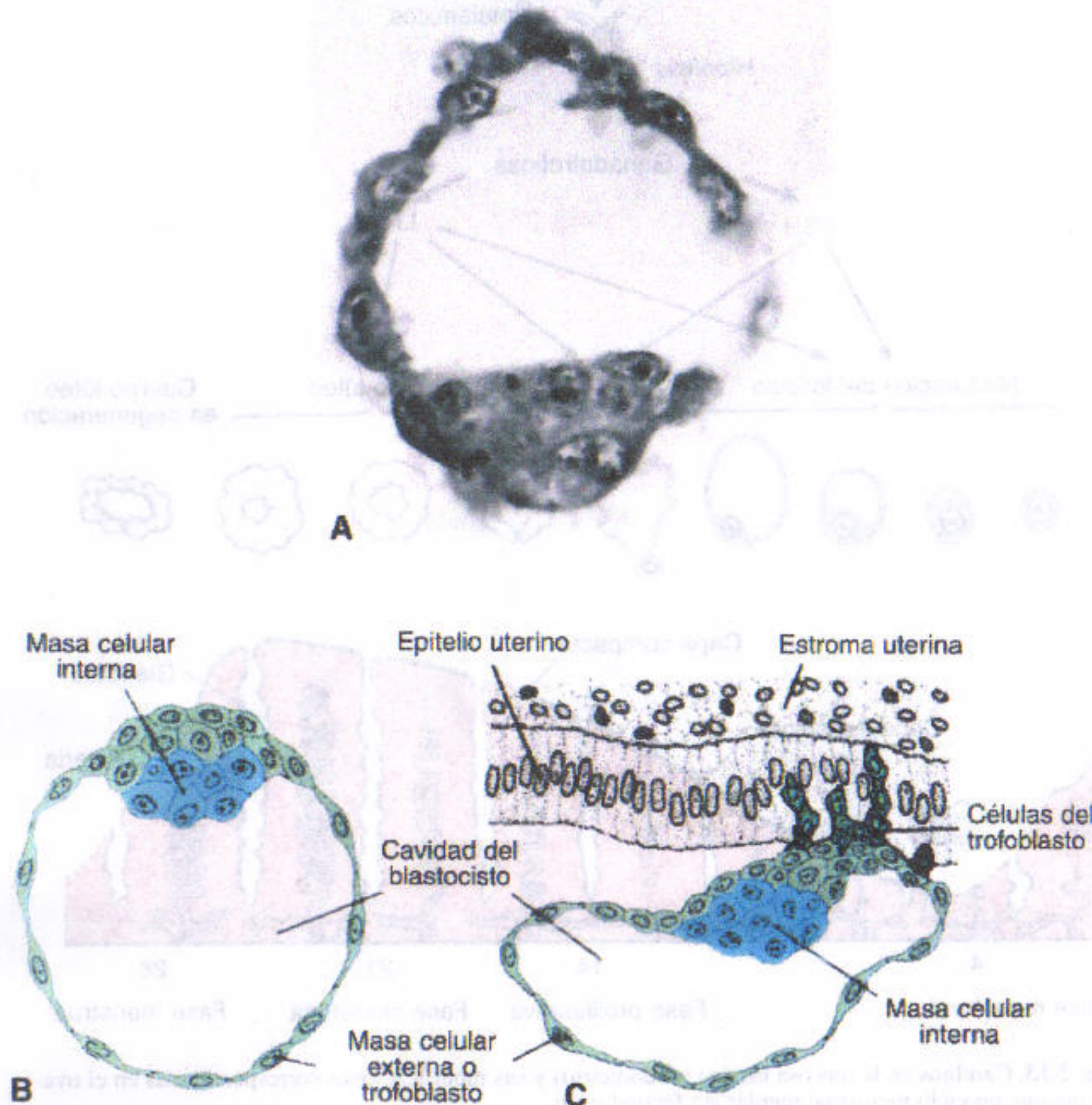


Fig. 2-10. A. Corte de un blastocisto humano de 107 células en el que se observan la masa celular interna y las células trofoblásticas. B. Representación esquemática de un blastocisto humano obtenido de la cavidad uterina, a los cuatro días y medio aproximadamente. Las células de color azul corresponden a la masa celular interna o embrioblasto, y las de color verde al trofoblasto. C. Representación esquemática de un blastocisto en el noveno día de desarrollo que muestra a las células trofoblásticas, situadas en el polo embrionario del blastocisto, penetrando en la mucosa uterina. El blastocisto humano empieza a penetrar en la mucosa uterina hacia el sexto día de desarrollo.

etapa, el embrión recibe el nombre de **blastocisto**. Las células de la masa celular interna, en esta fase llamada **embrioblasto**, están situadas en un polo, y las de la masa celular externa, o **trofoblasto**, se aplanan y forman la pared epitelial del blastocisto (fig. 2-10A y B). En este momento la zona pelúcida ha desaparecido para permitir el comienzo de la implantación.

En el ser humano, las células trofoblásticas sobre el polo del embrioblasto comienzan a introducirse entre las células epiteliales de la mucosa uterina alrededor del sexto día

(fig. 2-10C). La adhesión e invasión del trofoblasto compromete a las integrinas, expresadas por el trofoblasto y a las moléculas de la matriz extracelular como laminina y fibronectina. Los receptores de integrina para laminina promueven la adhesión, mientras que aquellos para fibronectina estimulan la migración. Estas moléculas también interactúan a lo largo de patrones de transducción de señales para regular la diferenciación del trofoblasto, de manera tal que la implantación es el resultado de la acción mutua trofoblástica y endometrial. De allí que hacia el término de la primera semana de desarrollo, el cigoto humano ha pasado por las etapas de mórula y blastocisto y ha comenzado su implantación en la mucosa uterina.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Cigotos anormales

Se desconoce el número exacto de **cigotos anormales** formados, porque por lo general se pierden dentro de las 2 a 3 semanas siguientes a la fecundación, antes de que la mujer se dé cuenta de que está embarazada y, por lo tanto, no se detectan. Los cálculos indican que hasta un 50% de los embarazos termina en aborto espontáneo y que la mitad de estas pérdidas se debe a anomalías cromosómicas. Estos abortos sirven como medio natural de detección de embriones con defectos y de este modo reducen la incidencia de anomalías congénitas. De no existir este fenómeno, es probable que la cifra de 2 a 3% de niños que nacen con defectos congénitos llegara al 12%, aproximadamente.

Por medio de una combinación de las técnicas de fecundación in vitro y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) se efectúa el estudio molecular de los embriones, para detectar defectos congénitos. Se pueden extraer blastómeras aisladas de embriones durante sus primeras etapas y amplificar su DNA para su análisis. A medida que el Proyecto Genoma Humano proporcione nuevas informaciones sobre secuenciación de genes y se establezca el vínculo de genes específicos con diversos síndromes, estos procedimientos de detección se volverán más comunes.

El útero en la etapa de implantación

La pared del útero está formada por tres capas: a) el **endometrio** o mucosa que reviste el interior de la pared; b) el **miometrio**, una capa gruesa de músculo liso, y c) el **perimetrio**, el revestimiento peritoneal que cubre la porción externa de la pared (fig. 2-11). Desde la pubertad (11 a 13 años) hasta la menopausia (45 a 50 años), el endometrio experimenta cambios en un ciclo de 28 días, aproximadamente, bajo el control hormonal del ovario. Durante este ciclo menstrual, el endometrio pasa por tres períodos: la **fase folicular** o **proliferativa**, la **fase secretora**, **progestacional** o **luteínica** y la **fase menstrual** (figs. 2-11 a 2-13). La fase proliferativa comienza al término de la fase menstrual, esta bajo la influencia de los estrógenos, y paralela al crecimiento de los folículos ováricos. La fase secretora se inicia alrededor de 2 a 3 días después de la ovulación en respuesta a la progesterona producida por el cuerpo lúteo. Si no se produce la fecundación, se inicia el desprendimiento del endometrio (capas compacta y esponjosa), lo cual señala el inicio de la fase menstrual.

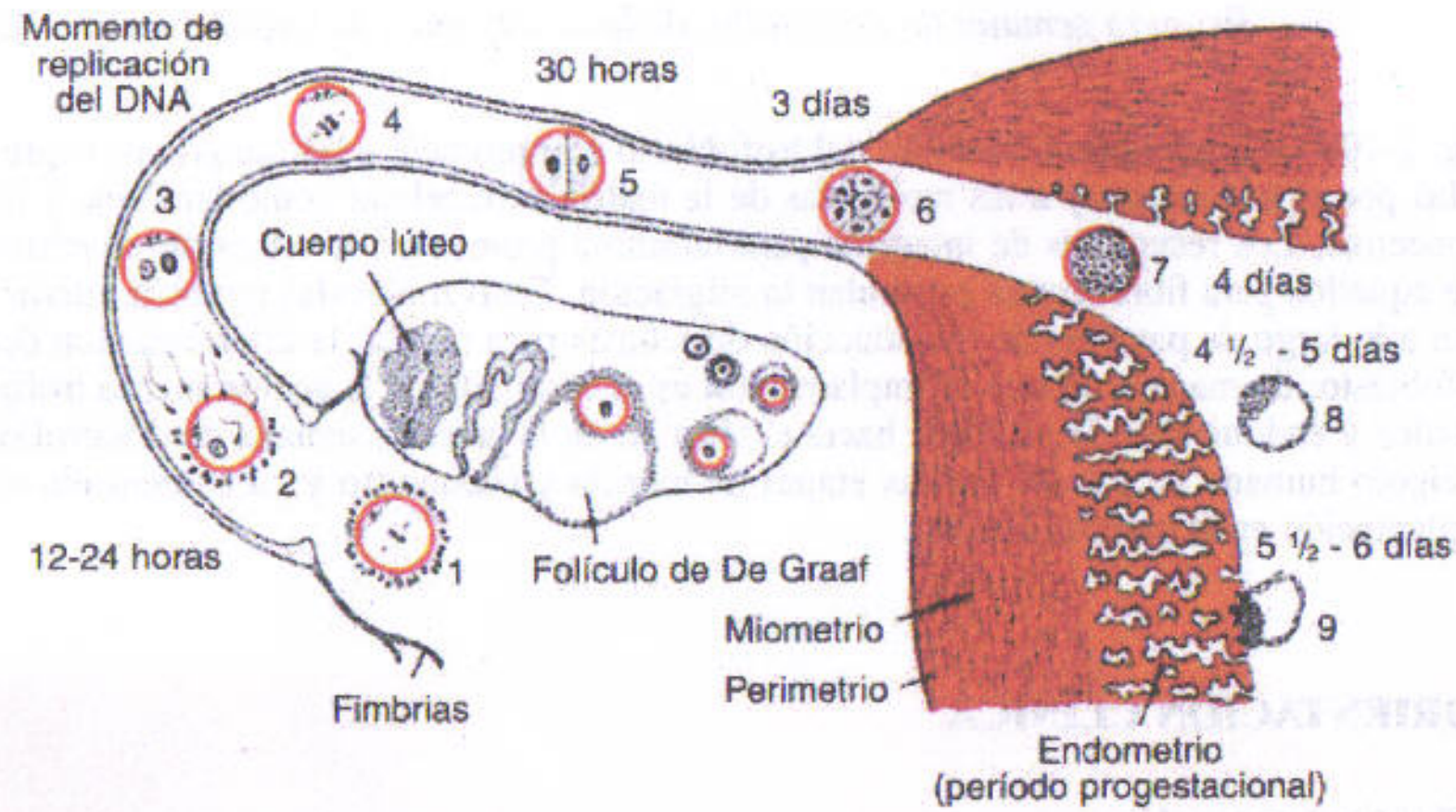


Fig. 2-11. Eventos durante la primera semana de desarrollo humano. 1) Ovocito inmediatamente después de la ovulación. 2) Fecundación, aproximadamente 12 a 24 horas después de la ovulación. 3) Estado de pronúcleos masculino y femenino. 4) Huso de la primera división mitótica. 5) Estado bicelular (aproximadamente 30 horas de edad). 6) Mórula que contiene de 12 a 16 blastómeras (aproximadamente 3 días de edad). 7) Estado de mórula avanzada al llegar a la cavidad uterina (aproximadamente 4 días de edad). 8) Estado de blastocisto temprano (aproximadamente 4 días y medio de edad). Ha desaparecido la zona pelúcida. 9) Fase temprana de implantación (blastocisto de 6 días de edad, aproximadamente). En el ovario se aprecian las etapas de transformación del folículo primario en folículo de De Graaf y la formación del cuerpo lúteo. El endometrio uterino corresponde a la fase progestacional.

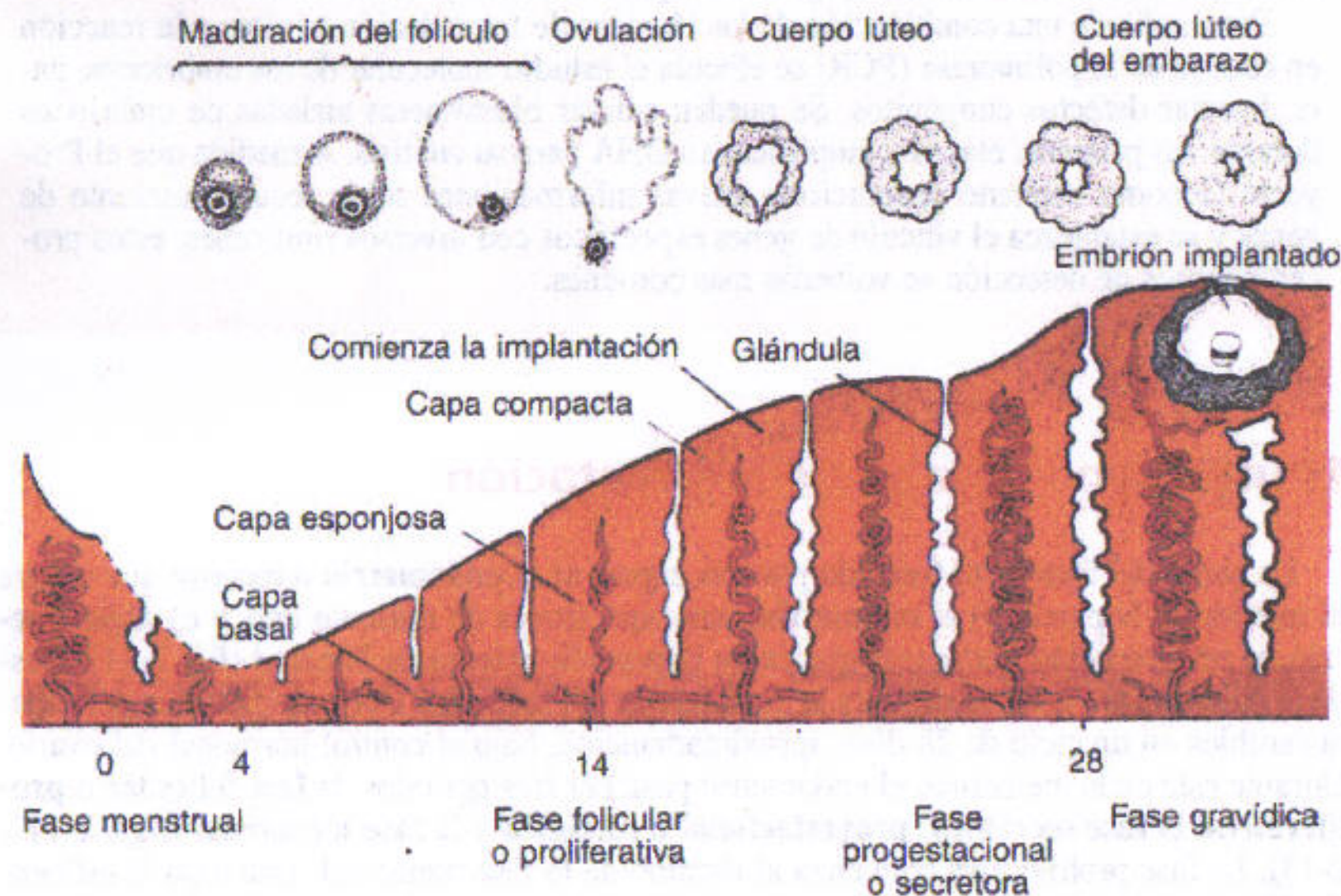


Fig. 2-12. Cambios que se producen en la mucosa uterina comparados con las modificaciones que se producen en el ovario. La implantación del blastocisto hizo que se formara un cuerpo lúteo del embarazo de gran tamaño. La actividad secretora del endometrio aumenta gradualmente a causa de la abundante progesterona elaborada por el cuerpo lúteo del embarazo.

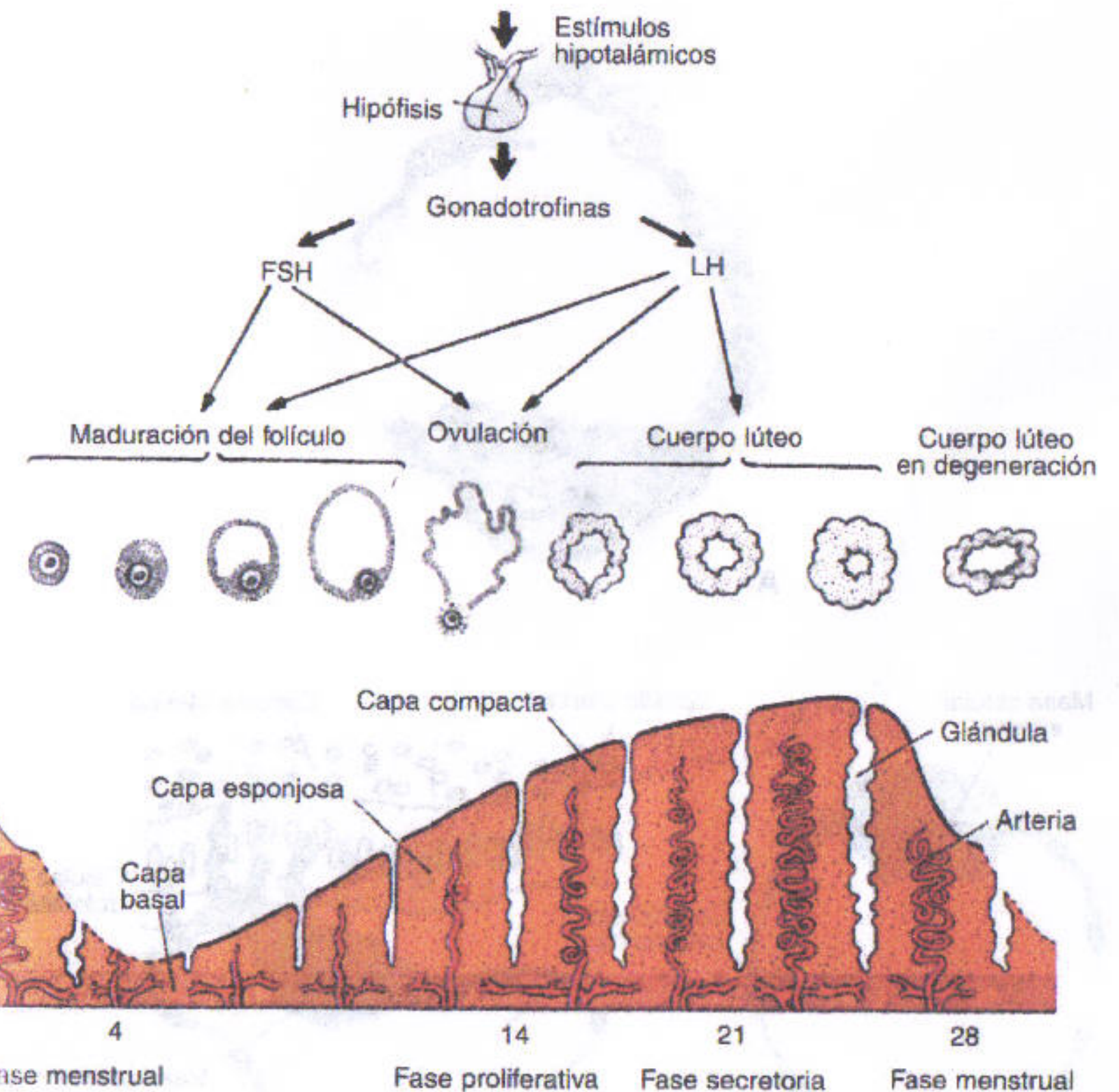


Fig. 2-13. Cambios en la mucosa uterina (endometrio) y sus modificaciones correspondientes en el ovario durante un ciclo menstrual regular sin fecundación.

Cuando se produce la fecundación, el endometrio colabora con la implantación del embrión y contribuye a la formación de la placenta.

En el momento de la implantación, la mucosa del útero se encuentra en la fase secretora o luteínica (figs. 2-11 y 2-12), durante la cual las glándulas uterinas y las arterias se hacen tortuosas y el tejido se torna congestivo. En consecuencia, en el endometrio se identifican tres capas: una **capa compacta** superficial, una **capa esponjosa** intermedia y una **capa basal** delgada (fig. 2-12). En condiciones normales, el blastocisto humano se implanta en el endometrio en las paredes posterior o anterior del cuerpo del útero, donde se fija entre los orificios de las glándulas (fig. 2-12).

Si no se produce la fecundación del ovocito, las vénulas y los espacios sinusoidales se llenan gradualmente de células sanguíneas y se observa diapédesis sanguínea hacia los tejidos. Cuando comienza la **fase menstrual**, la sangre escapa de las arterias superficiales y se desprenden pequeños fragmentos de estroma y de glándulas. Durante los

tres o cuatro días siguientes, las capas compacta y esponjosa son expulsadas desde el útero y sólo se conserva la capa basal del endometrio (fig. 2-13). Esta capa está irrigada por sus propias arterias, las **arterias basales**, y funciona como capa regenerativa para la reconstrucción de las glándulas y las arterias en la **fase proliferativa** (fig. 2-13).

RESUMEN

Si bien con cada ciclo ovárico comienzan a crecer varios folículos, solamente uno alcanza su madurez total y un solo ovocito es expulsado durante la **ovulación**. En esta etapa, el ovocito se encuentra en su **segunda división meiótica** y está rodeado por la zona pelúcida y algunas células de la granulosa (fig. 2-4). Por la acción de vaivén de las fimbrias de la trompa de Falopio, el ovocito es conducido hacia el interior de la trompa uterina.

Antes de que los espermatozoides puedan fecundar a un ovocito deben experimentar ciertos cambios: a) un proceso de **capacitación**, durante el cual se eliminan, de la cabeza del espermatozoide, una cubierta glucoproteica y proteínas del plasma seminal, y b) la **reacción acrosómica**, durante la cual se liberan acrosina y sustancias del tipo de la tripsina para penetrar la zona pelúcida. Durante la fecundación el espermatozoide debe atravesar: a) la **corona radiada**, b) la **zona pelúcida** y c) la **membrana celular del ovocito** (fig. 2-5). Tan pronto como el espermatozoide ha penetrado en el ovocito: a) éste completa su segunda división meiótica y forma el **pronúcleo femenino**; b) la zona pelúcida se torna impenetrable para otros espermatozoides, y c) la cabeza del espermatozoide se separa de la cola, se hincha y forma el **pronúcleo masculino** (figs. 2-6 y 2-7). Una vez que ambos pronúcleos han replicado su DNA, se entremezclan los cromosomas paternos y maternos, se separan longitudinalmente y experimentan una división mitótica que da origen a la etapa bicelular. Los **resultados de la fecundación** son: a) **restablecimiento del número diploide de cromosomas**; b) **determinación del sexo cromosómico**, y c) **inicio de la segmentación**.

La **segmentación** es una serie de divisiones mitóticas que provoca un aumento en el número de células, denominadas **blastómeras**, que se tornan más pequeñas con cada división. Después de tres divisiones, las blastómeras entran en el proceso de **compactación** y forman un conjunto apretado de células, con una capa interna y otra externa. Las blastómeras compactadas se dividen para formar la **mórula** de 16 células. Cuando la mórula ingresa en la cavidad uterina, 3 o 4 días después de la fecundación, comienza a formarse una cavidad, y se constituye el **blastocisto**. La **masa celular interna**, formada en el momento de la compactación, se convertirá en el embrión propiamente dicho y se situará en un polo del blastocisto. La **masa celular externa** que rodea a las células internas y a la cavidad del blastocisto, formará el trofoblasto.

Lecturas recomendadas

- Allen CA, Green DPL: The mammalian acrosome reaction: gateway to sperm fusion with the oocyte? *Bioessays* 19:241, 1997.
- Archer DF, Zeleznik AJ, Rockette HE: Ovarian follicular maturation in women: 2. Reversal of estrogen inhibited ovarian folliculogenesis by human gonadotropin. *Fertil Steril* 50:555, 1988.
- Barratt CLR, Cooke ID: Sperm transport in the human female reproductive tract: a dynamic interaction. *Int J Androl* 14:394, 1991.
- Boldt J, et al.: Carbohydrate involvement in sperm-egg fusion in mice. *Biol Reprod* 40:887, 1989.
- Burrows TD, King A, Loke YW: Expression of integrins by human trophoblast and differential adhesion to laminin or fibronectin. *Hum Reprod* 8:475, 1993.
- Carr DH: Chromosome studies on selected spontaneous abortions: polyploidy in man. *J Med Genet* 8:164, 1971.
- Chen CM, Sathananthan AH: Early penetration of human sperm through the vestments of human egg in vitro. *Arch Androl* 16:183, 1986.
- Cowchock S: Autoantibodies and fetal wastage. *Am J Reprod Immunol* 26:38, 1991.
- Edwards RG: A decade of in vitro fertilization. *Res Reprod* 22:1, 1990.
- Edwards RG, Bavister BD, Steptoe PC: Early stages of fertilization in vitro of human oocytes matured in vitro. *Nature (Lond)* 221:632, 1969.
- Egarter C: The complex nature of egg transport through the oviduct. *Am J Obstet Gynecol* 163:687, 1990.
- Enders AC, Hendrickx AG, Schlake S: Implantation in the rhesus monkey: initial penetration of the endometrium. *Am J Anat* 167:275, 1983.
- Gilbert SF: *Developmental Biology*. Sunderland, MA, Sinauer, 1991.
- Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RML: Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature* 344:768, 1990.
- Hertig AT, Rock J, Adams EC: A description of 34 human ova within the first 17 days of development. *Am J Anat* 98:435, 1956.
- Liu J, et al.: Analysis of 76 total fertilization failure cycles out of 2732 intracytoplasmic sperm injection cycles. *Hum Reprod* 10:2630, 1995.
- Oura C, Toshimori K: Ultrasound studies on the fertilization of mammalian gametes. *Rev Cytol* 122:105, 1990.
- Pedersen RA, We K, Balakier H: Origin of the inner cell mass in mouse embryos: cell lineage analysis by microinjection. *Dev Biol* 117:581, 1986.
- Reproduction (entire issue). *J NIH Res* 9:1997.
- Scott RT, Hodgen GD: The ovarian follicle: life cycle of a pelvic clock. *Clin Obstet Gynecol* 33:551, 1990.
- Wasserman PM: Fertilization in mammals. *Sci Am* 259:78, 1988.
- Wolf DP, Quigley MM (eds): *Human in Vitro Fertilization and Transfer*. New York, Plenum, 1984.
- Yen SC, Jaffe R13 (eds): *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1986.

PROBLEMAS A RESOLVER

1. ¿Cuáles son las causas principales de infertilidad en el hombre y en la mujer?
2. Una mujer que ha pasado por varios episodios de enfermedad inflamatoria pelviana desea tener hijos, pero encuentra dificultad para quedar embarazada, ¿cuál sería el problema y qué consejo le daría?

3 Segunda semana de desarrollo: disco germinativo bilaminar

Este capítulo presenta una descripción día por día de los fenómenos principales que tienen lugar en la segunda semana de desarrollo. Sin embargo, embriones con el mismo tiempo de fecundación no se desarrollan necesariamente con la misma rapidez. En realidad, hay diferencias importantes en el índice de crecimiento aun entre las primeras etapas del desarrollo.

Día 8

En el octavo día de desarrollo, el blastocisto está parcialmente incluido en la estroma endometrial. En la zona situada sobre la masa celular interna, el trofoblasto se ha diferenciado en dos capas: a) una capa interna de células mononucleadas, el **citotrofoblasto**, y b) una zona externa multinucleada sin límites celulares netos, el **sincitiotrofoblasto** o **sincitio** (figs. 3-1 y 3-2). Por lo general se observan figuras mitóticas en el citotrofoblasto, pero no en el sincitiotrofoblasto, lo cual indica que las células se dividen en el citotrofoblasto y después emigran hacia el sincitiotrofoblasto donde se fusionan y pierden su membrana celular individual.

Las células de la masa celular interna también se diferencian en dos capas: a) una capa de células cúbicas pequeñas adyacente a la cavidad del blastocisto, la capa **hipoblástica**; y b) una capa de células cilíndricas altas adyacente a la cavidad amniótica, la **capa epiblastica** (figs. 3-1 y 3-2). Las células de cada una de estas capas germinativas forman un disco plano y, en conjunto, se denominan **disco germinativo bilaminar**. Al mismo tiempo, en el interior del epiblasto aparece una pequeña cavidad, que después se agranda para convertirse en la **cavidad amniótica**. Las células epiblasticas adyacentes al citotrofoblasto se denominan **amnioblastos**, y junto con el resto del epiblasto forman el revestimiento de la cavidad amniótica (figs. 3-1 y 3-3). La estroma endometrial adyacente al sitio de implantación es edematosa y muy vascularizada y las glándulas, tortuosas y voluminosas, secretan glucógeno y moco en abundancia.

Día 9

El blastocisto se ha introducido más profundamente en el endometrio, y un coágulo de fibrina cierra la solución de continuidad que se produjo en el epitelio superficial (fig. 3-3). El trofoblasto presenta adelantos importantes en su desarrollo, sobre todo en el polo

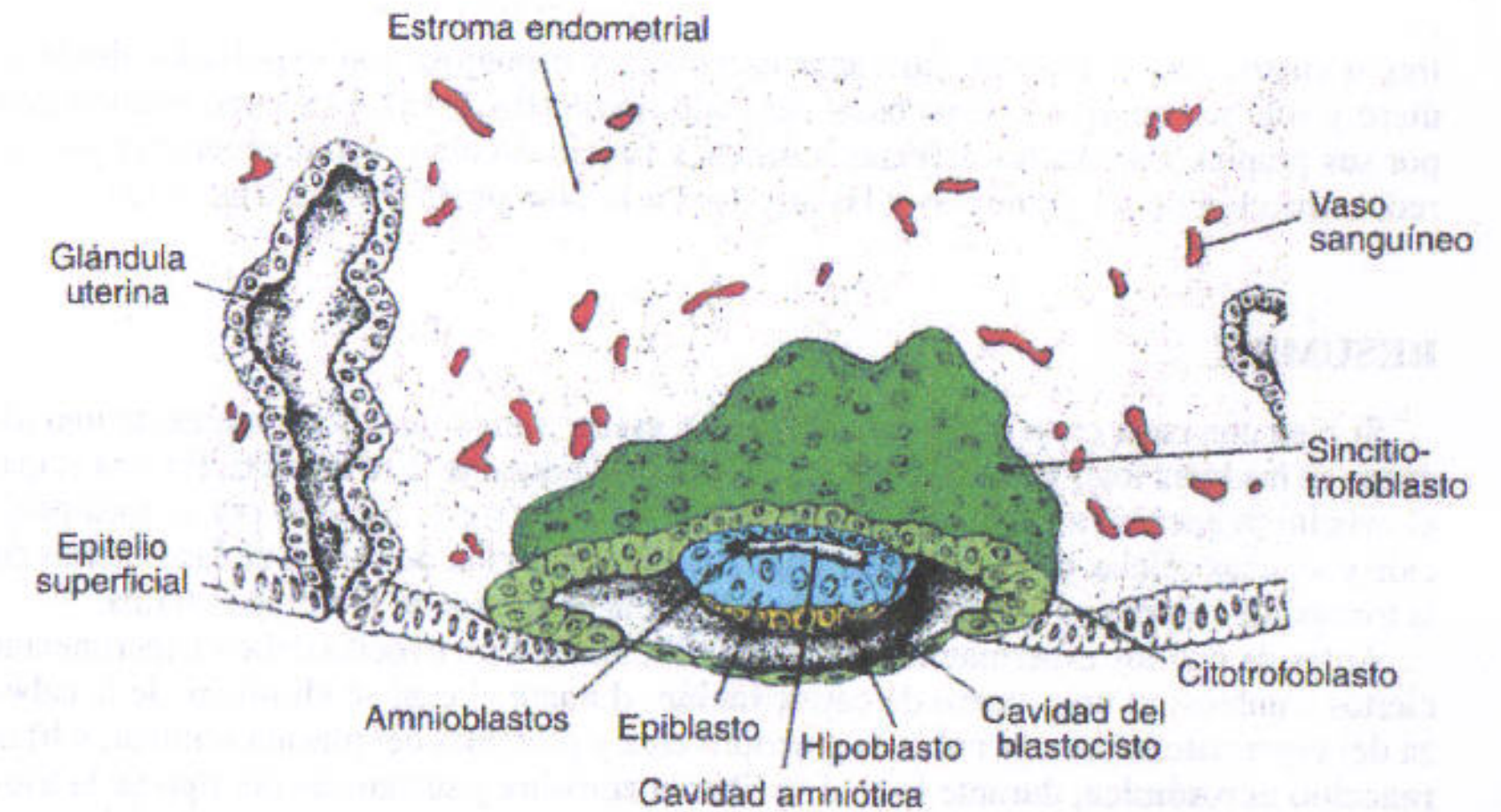


fig. 3-1. Un blastocisto humano de 7 días y medio, parcialmente incluido en la estroma endometrial. El ofoblasto está formado por una capa interna de células mononucleares, el citotrofoblasto, y una capa externa sin límites celulares definidos, el sincitiotrofoblasto. La masa celular interna está formada por las capas germinativas epiblastica e hipoblástica. Se advierte la cavidad amniótica en forma de una pequeña hendidura.

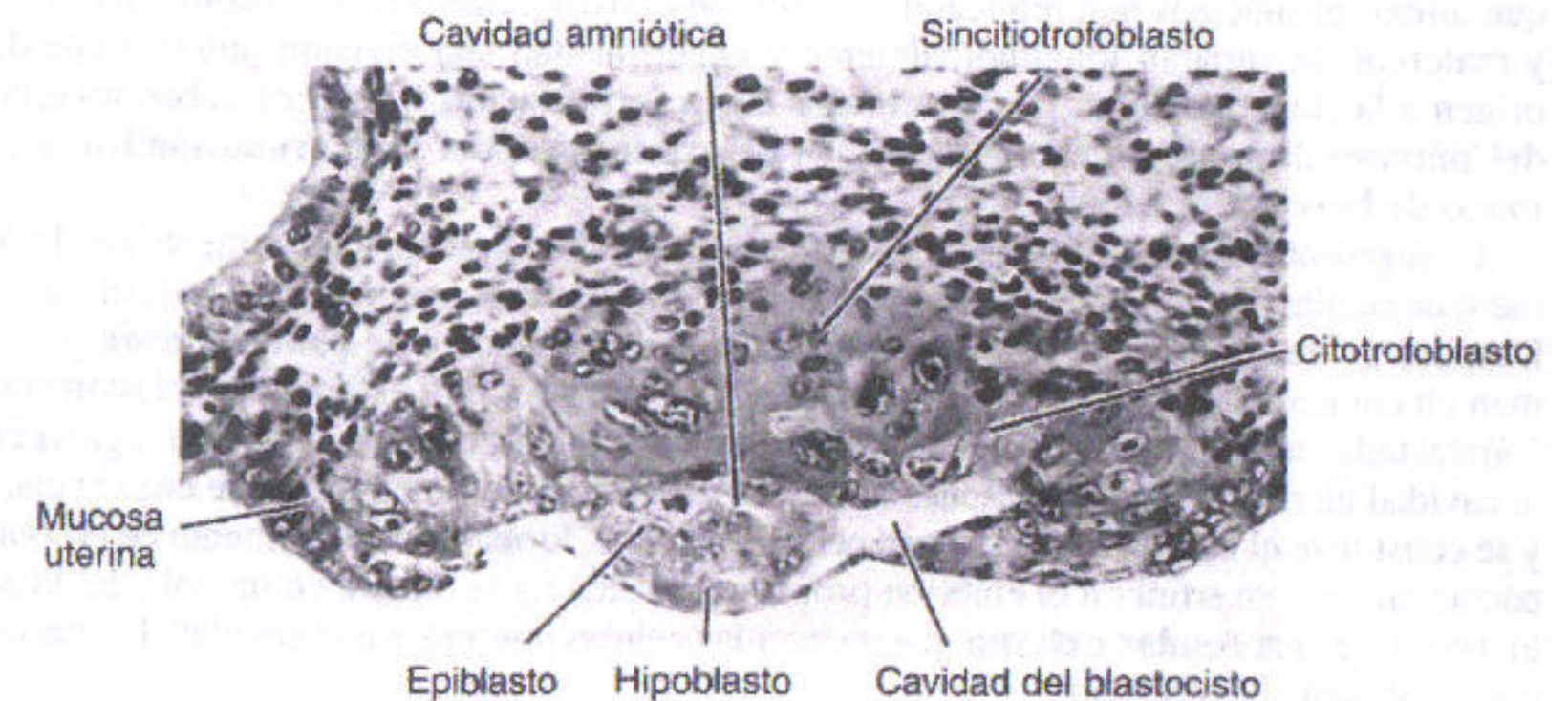


Fig. 3-2. Corte de un blastocisto humano de siete días y medio ($\times 100$). Nótese la apariencia multinucleada del sincitiotrofoblasto, las células de gran tamaño del citotrofoblasto y la cavidad amniótica semejante a una hendidura.

embrionario donde aparecen en el sincitio vacuolas aisladas. Al fusionarse estas vacuolas forman grandes lagunas, por lo cual esta fase del desarrollo del trofoblasto se **denomina período lacunar** (fig. 3-3).

Mientras tanto, en el polo abembrionario, células aplanadas que probablemente se originaron en el hipoblasto forman una delgada membrana, la membrana exocelómica

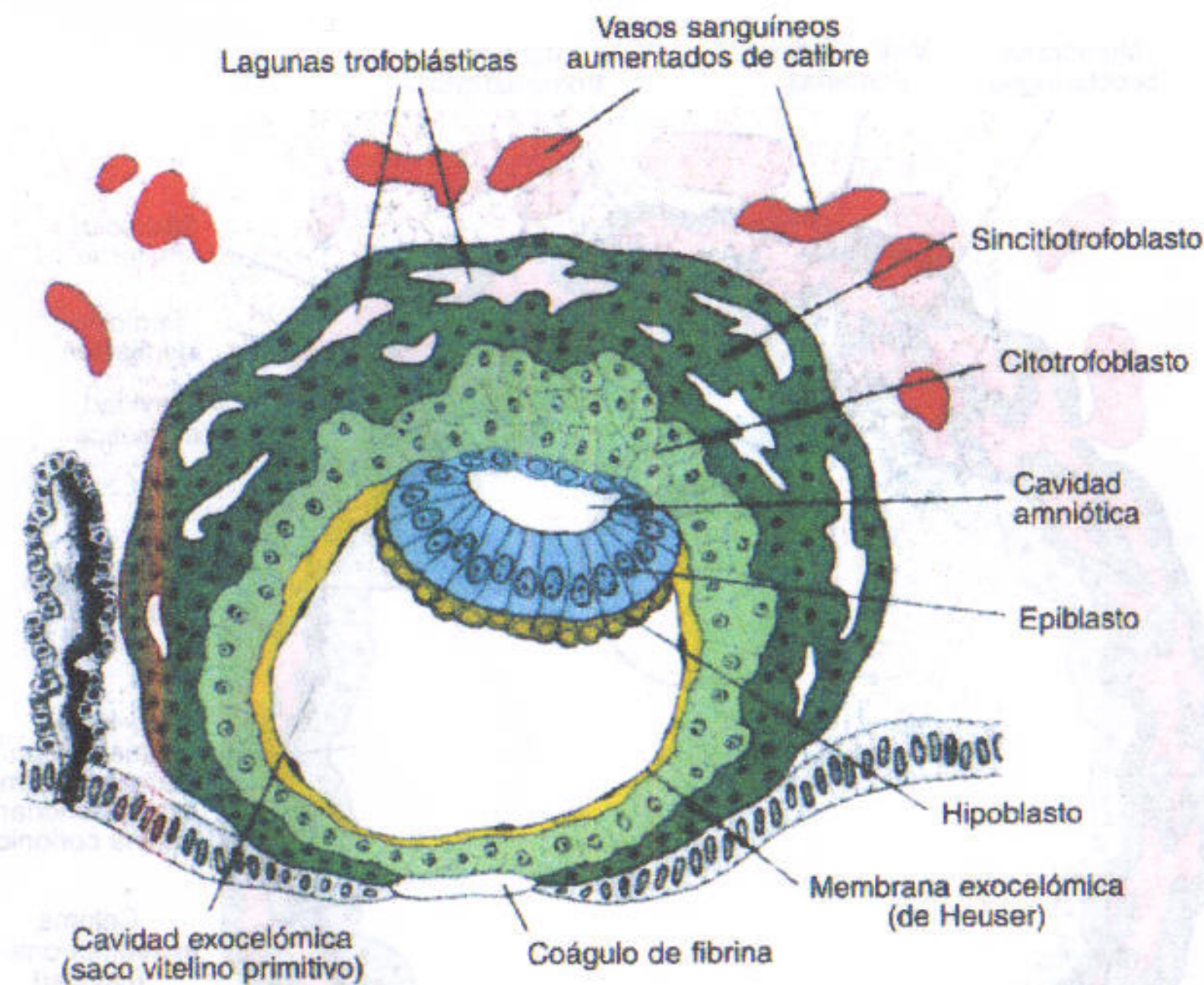


Fig. 3-3. Un blastocisto humano de 9 días. El sincitiotrofoblasto presenta gran cantidad de lagunas. Células planas forman la membrana exocelómica. El disco germinativo bilaminar está formado por una capa de células epiblasticas cilíndricas y una capa de células hipoblasticas cúbicas. La solución de continuidad de la superficie del endometrio está cerrada por un coágulo de fibrina.

(membrana de Heuser), que reviste la superficie interna del citotrofoblasto (fig. 3-3). Esta membrana, junto con el hipoblasto, constituye el revestimiento de la **cavidad exocelómica** o **saco vitelino primitivo**.

Días 11 y 12

Hacia el undécimo a duodécimo día de desarrollo, el blastocisto está incluido por completo en la estroma endometrial, y el epitelio superficial cubre casi por completo el defecto original de la pared uterina (figs. 3-4 y 3-5). El blastocisto produce ahora una leve protrusión hacia la cavidad del útero. El trofoblasto se caracteriza por espacios lacunares en el sincitio, que forman una red intercomunicada. Esta red es particularmente notable en el polo embrionario; sin embargo, en el polo abembrionario el trofoblasto todavía está compuesto sobre todo por células citotrofoblásticas (figs. 3-4 y 3-5).

De modo simultáneo, las células del sincitiotrofoblasto se introducen más profundamente en la estroma y causan erosión del revestimiento endotelial de los capilares maternos. Estos capilares, que se hallan congestionados y dilatados, reciben el nombre de **sinusoides**.

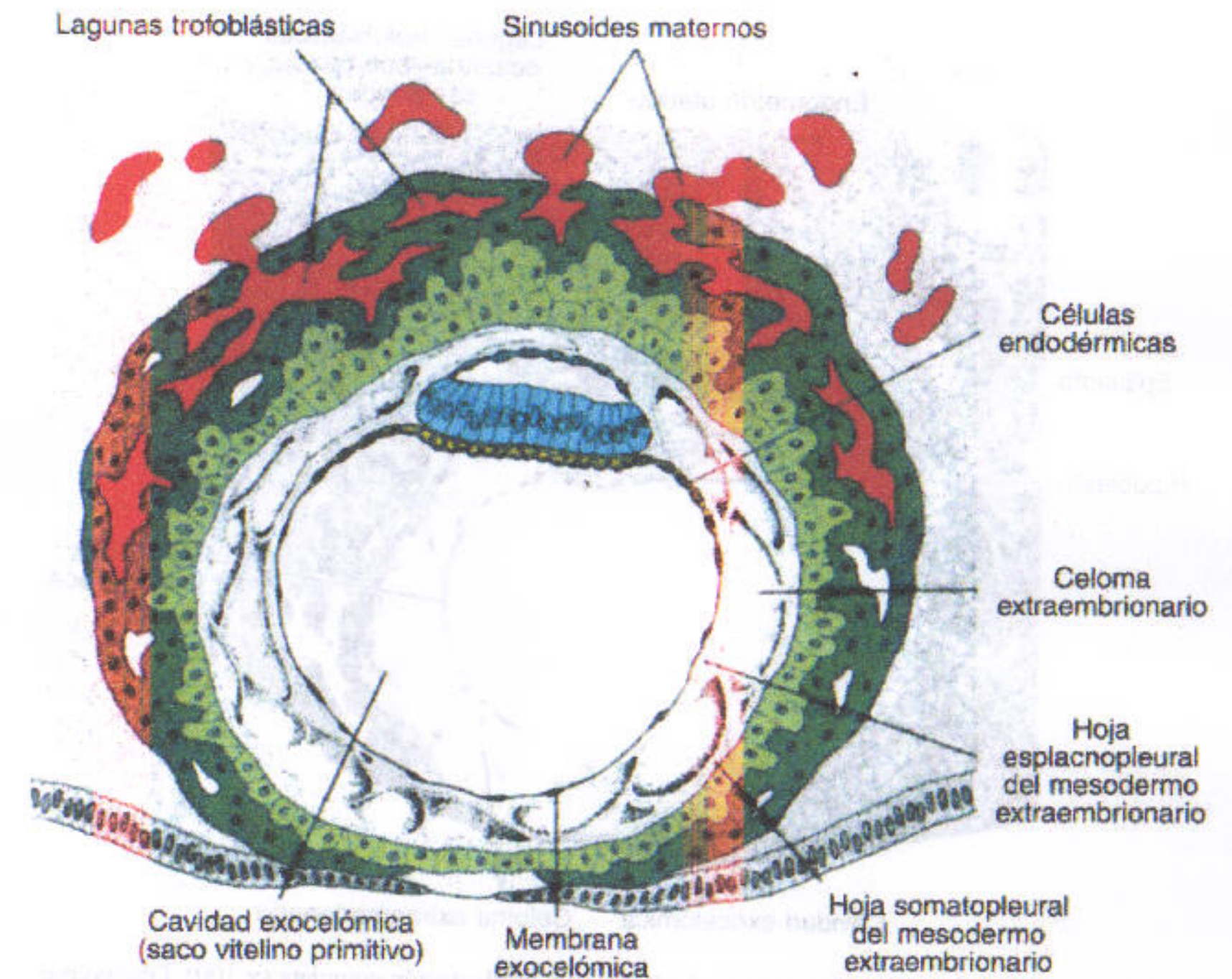


Fig. 3-4. Blastocisto humano de aproximadamente 12 días. Las lagunas trofoblásticas en el polo embrionario comunican ampliamente con los sinusoides maternos de la estroma endometrial. El mesodermo extraembrionario prolifera y ocupa el espacio entre la membrana exocelómica y la cara interna del trofoblasto.

Las lagunas sincitiales se toman entonces continuas con los sinusoides y la sangre materna penetra en el sistema lacunar (fig. 3-4). A medida que el trofoblasto continúa causando la erosión de más y más sinusoides, la sangre materna comienza a fluir por el sistema trofoblástico estableciéndose la **circulación uteroplacentaria**.

Entretanto, aparece una nueva población celular entre la superficie interna del citotrofoblasto y la superficie externa de la cavidad exocelómica. Estas células derivan de las células del saco vitelino y forman un tejido conectivo laxo y delicado, el **mesodermo extraembrionario**, que llega a ocupar todo el espacio entre el trofoblasto por fuera y el amnios y la membrana exocelómica por dentro (figs. 3-4 y 3-5). Poco después se forman grandes cavidades en el mesodermo extraembrionario, las cuales, al confluir, dan lugar a un nuevo espacio que recibe el nombre de **celoma extraembrionario** o **cavidad coriónica** (fig. 3-4). Este espacio rodea el saco vitelino primitivo y la cavidad amniótica, excepto donde el disco germinativo está unido al trofoblasto por el pedículo de fijación (fig. 3-6). El mesodermo extraembrionario que reviste al citotrofoblasto y al amnios se denomina **hoja somatopleural del mesodermo extraembrionario**; el que cubre el saco vitelino se conoce como **hoja esplacnopleural del mesodermo extraembrionario** (fig. 3-4).

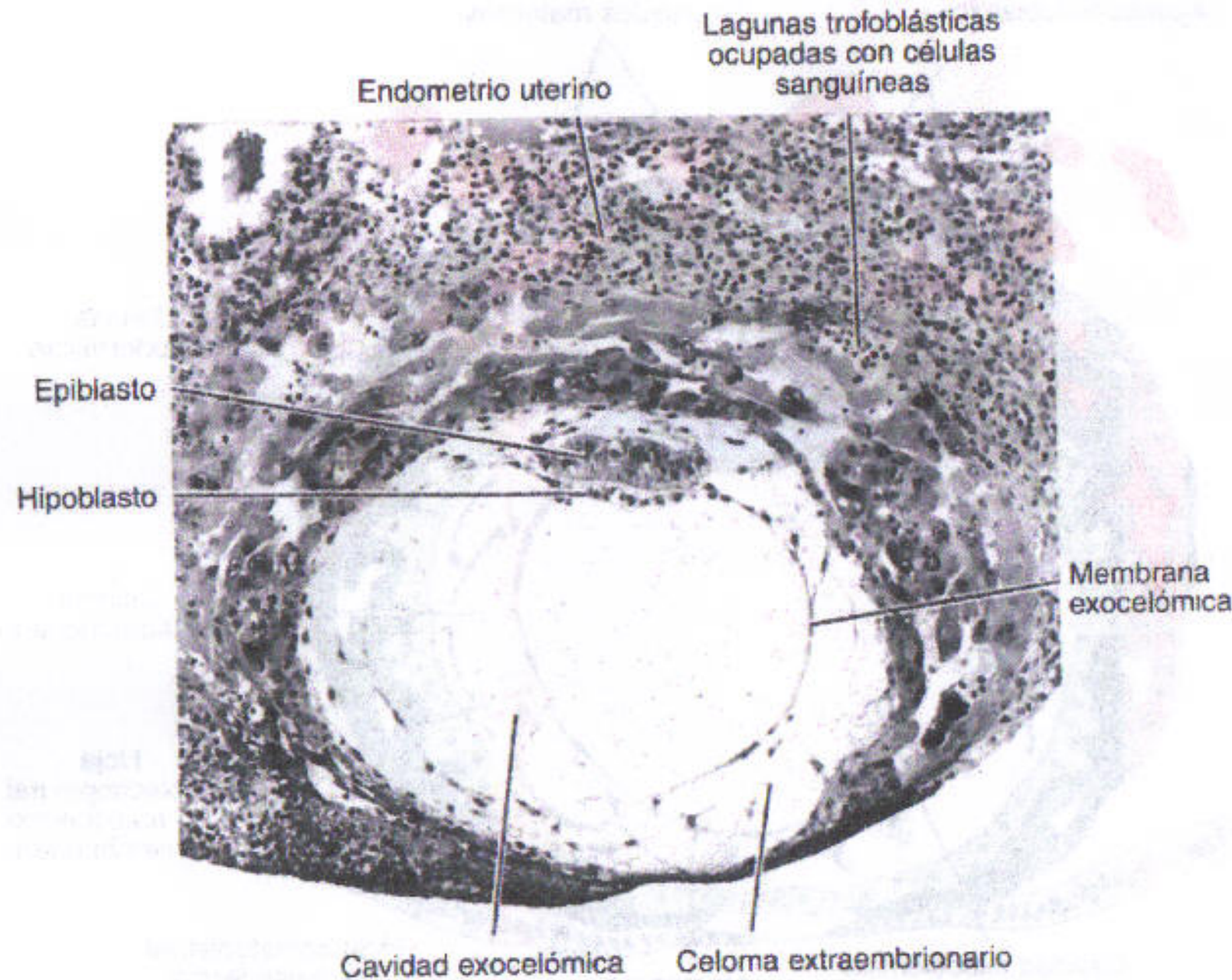


Fig. 3-5. Corte de un blastocisto humano de doce días con implantación completa ($\times 100$). Obsérvense las células sanguíneas maternas en las lagunas, la membrana exocelómica que reviste el saco vitelino primitivo y el epiblasto y el hipoblasto.

El crecimiento del disco germinativo bilaminar es relativamente lento en comparación con el del trofoblasto, por ello todavía es muy pequeño (0,1 a 0,2 mm). Mientras tanto, las células del endometrio se han tornado poliédricas y contienen abundantes lípidos y glucógeno; los espacios intercelulares están ocupados por el líquido extravasado y el tejido se halla edematizado. Estos cambios, denominados **reacción decidual**, se circunscriben al principio a la zona inmediata adyacente al sitio de implantación, pero pronto abarcan todo el endometrio.

Día 13

Hacia el decimotercer día de desarrollo, la solución de continuidad en el endometrio suele haber cicatrizado. Sin embargo, a veces hay hemorragia en el sitio de implantación como consecuencia del aumento del flujo sanguíneo hacia los espacios lacunares. Dado que esta hemorragia se produce alrededor del vigesimooctavo día del ciclo menstrual, puede confundirse con el sangrado menstrual normal y originar equivocaciones en la determinación de la fecha esperada del parto.

El trofoblasto se caracteriza por presentar estructuras vellosas. Las células del citotrofoblasto proliferan localmente y se introducen en el sincitiotrofoblasto, formando columnas

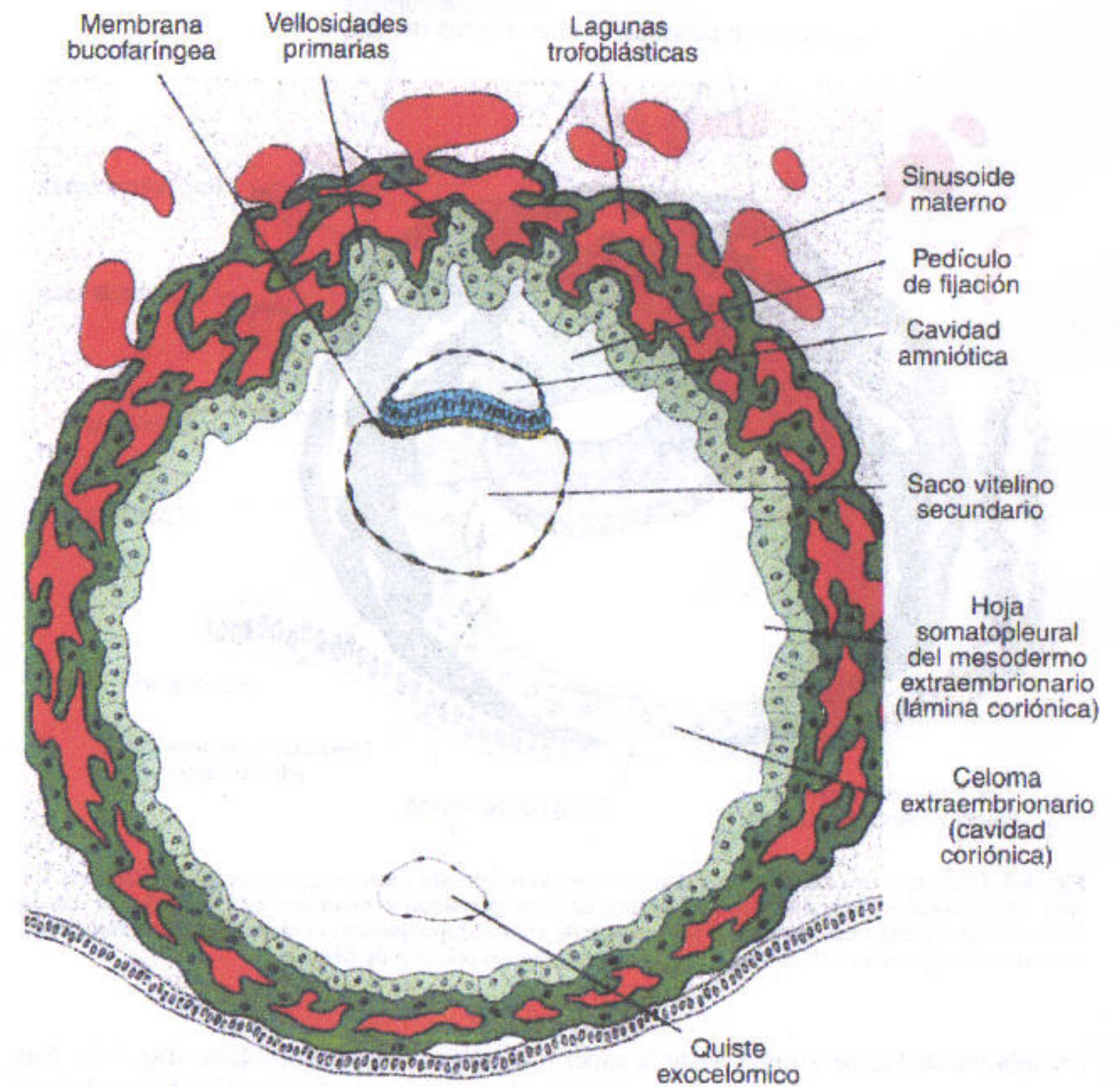


Fig. 3-6. Blastocisto humano de trece días. Las lagunas trofoblásticas se encuentran tanto en el polo embrionario como en el abembrionario y ha comenzado la circulación uteroplacentaria. Obsérvense las vellosidades primarias y el celoma extraembrionario o **cavidad coriónica**. El saco vitelino secundario está totalmente revestido de endodermo.

celulares rodeadas de sincitio. Las columnas celulares con revestimiento sincitial reciben el nombre de **vellosidades primarias** (figs. 3-6 y 3-7) (véase cap. 4).

Entretanto, el hipoblasto produce otras células que emigran hacia el interior de la membrana exocelómica (fig. 3-4). Estas células proliferan y forman poco a poco una nueva cavidad dentro de la cavidad exocelómica, que recibe el nombre de **saco vitelino secundario** o **saco vitelino definitivo** (figs. 3-6 y 3-7). Este saco vitelino es mucho menor que la cavidad exocelómica original o el saco vitelino primitivo. Durante su formación quedan segregadas porciones apreciables de la cavidad exocelómica. Estas porciones están representadas por los llamados **quistes exocelómicos**, que se advierten a menudo en el celoma extraembrionario o **cavidad coriónica** (figs. 3-6 y 3-7).

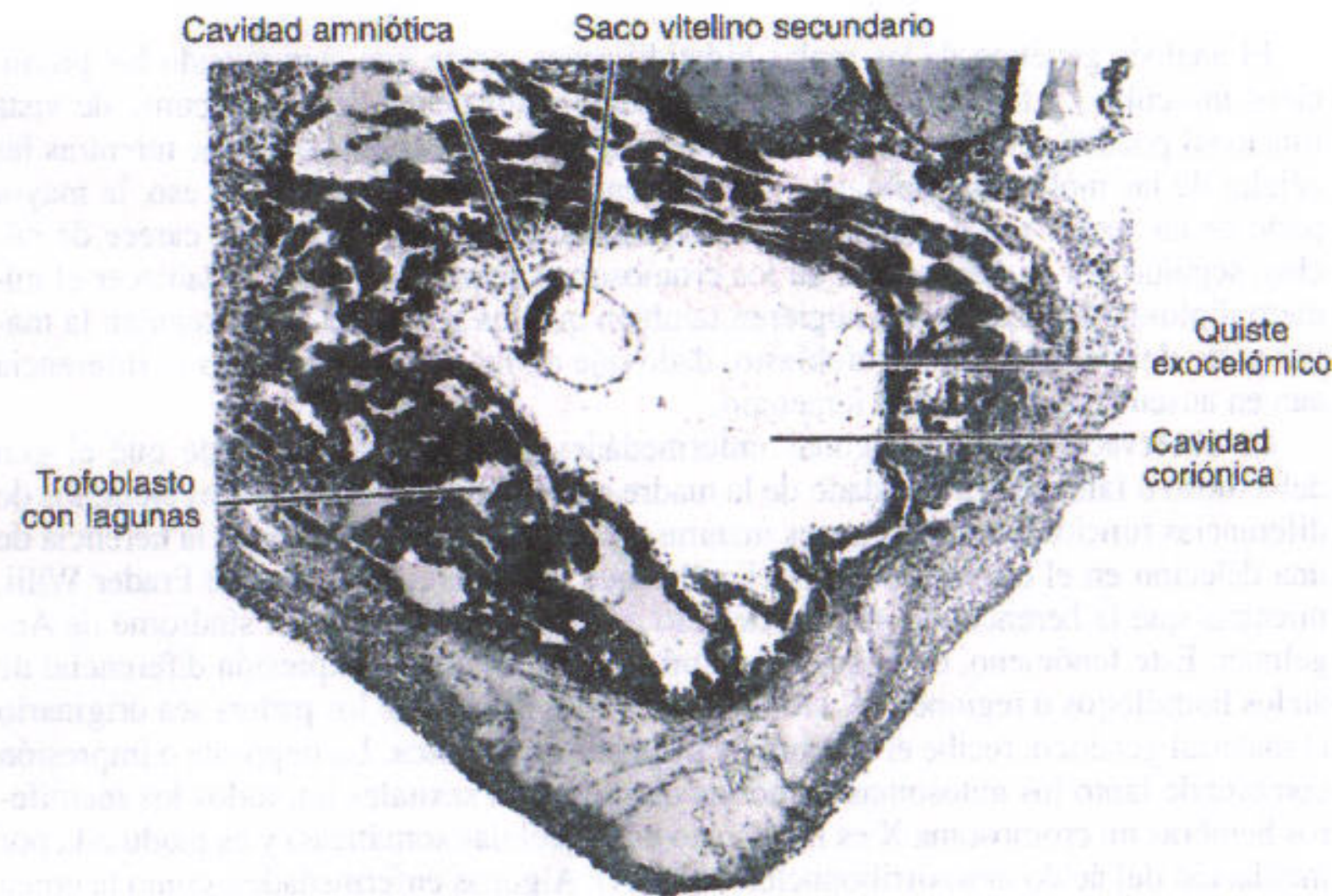


Fig. 3-7. Corte a través del sitio de implantación de un embrión de 13 días. Se aprecian la cavidad amniótica, el saco vitelino y un quiste exocelómico en la cavidad coriónica. La mayor parte de las lagunas está ocupada por sangre.

Mientras tanto, el celoma extraembrionario se expande y forma una gran cavidad llamada **cavidad coriónica**. El mesodermo extraembrionario que reviste el interior del citotrofoblasto se denomina, entonces, **placa o lámina coriónica**. El único sitio donde el mesodermo extraembrionario atraviesa la cavidad coriónica es en el **pedículo de fijación** (fig. 3-6). Con el desarrollo de los vasos sanguíneos el pedículo se convertirá en **cordón umbilical**.

Hacia el final de la segunda semana el disco germinativo está formado por dos discos celulares en aposición: el epiblasto, que forma el piso de la cavidad amniótica en continua expansión, y el hipoblasto, que forma el techo del saco vitelino secundario. En la porción cefálica el disco hipoblástico presenta un pequeño engrosamiento, la **membrana bucofaríngea**. Ésta es una zona de células cilíndricas firmemente unidas al disco epiblastico suprayacente (fig. 3-6).

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Implantación anormal

El sincitiotrofoblasto es responsable de la producción de hormonas (véase cap. 7), entre ellas la **gonadotropina coriónica humana (hCG)**. Hacia el final de la segunda semana se ha producido cantidad suficiente de esta hormona como para ser detectada mediante radioinmunoensayo, y sirve de base para las pruebas de embarazo.

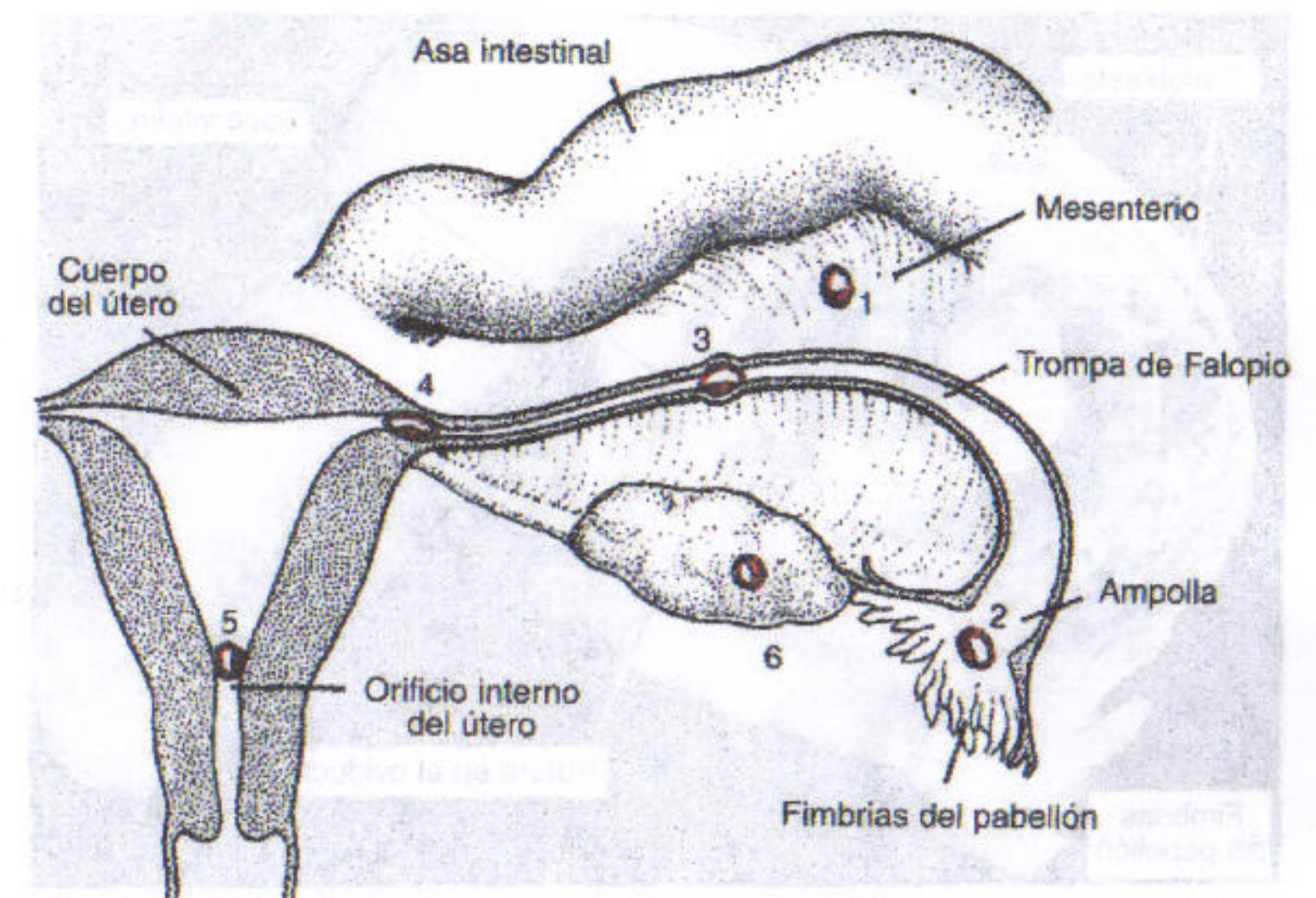


Fig. 3-8. Sitios de implantación anormal del blastocisto. 1) Implantación en la cavidad abdominal. El blastocisto se implanta con mayor frecuencia en la cavidad rectouterina (fondo de saco de Douglas), pero puede hacerlo en cualquier sitio cubierto por peritoneo. 2) Implantación en la región de la ampolla de la trompa de Falopio. 3) Implantación tubárica. 4) Implantación intersticial, es decir, en la porción angosta de la trompa uterina. 5) Implantación en la región del orificio interno, lo cual provoca con frecuencia placenta previa. 6) Implantación ovárica.

Dado que el 50% del genoma del embrión que se está implantando corresponde al padre, representa un cuerpo extraño que potencialmente debería ser rechazado por el sistema inmunológico de la madre. Recientes evidencias sugieren que una combinación de factores protegen al producto de la concepción, entre ellas la producción de citocinas y proteínas inmunosupresoras y la expresión de una molécula, poco común, del complejo mayor de histocompatibilidad clase IB (HLA-G), que bloquea el reconocimiento del producto de la concepción como un tejido extraño. Si la madre ha tenido una enfermedad autoinmune, por ejemplo lupus eritematoso sistémico (LES), se produce el rechazo del embrión por los anticuerpos generados por la enfermedad que atacan secundariamente al producto de la concepción.

A veces la implantación se produce en sitios anormales dentro del útero. En condiciones normales el blastocisto humano se implanta en la pared posterior o anterior del cuerpo del útero. En ocasiones lo hace cerca del orificio interno (fig. 3-8) del cuello del útero, de modo que en etapas posteriores de desarrollo la placenta se superpone al orificio (**placenta previa**) y produce una grave hemorragia, que puede poner en peligro la vida, en la segunda parte de la gestación y durante el parto.

También puede ocurrir que la implantación se produzca fuera del útero, lo cual origina un **embarazo extrauterino** o **embarazo ectópico**. Los embarazos ectópicos pueden ocurrir en cualquier sitio de la cavidad abdominal, ovario o trompa de Falopio.

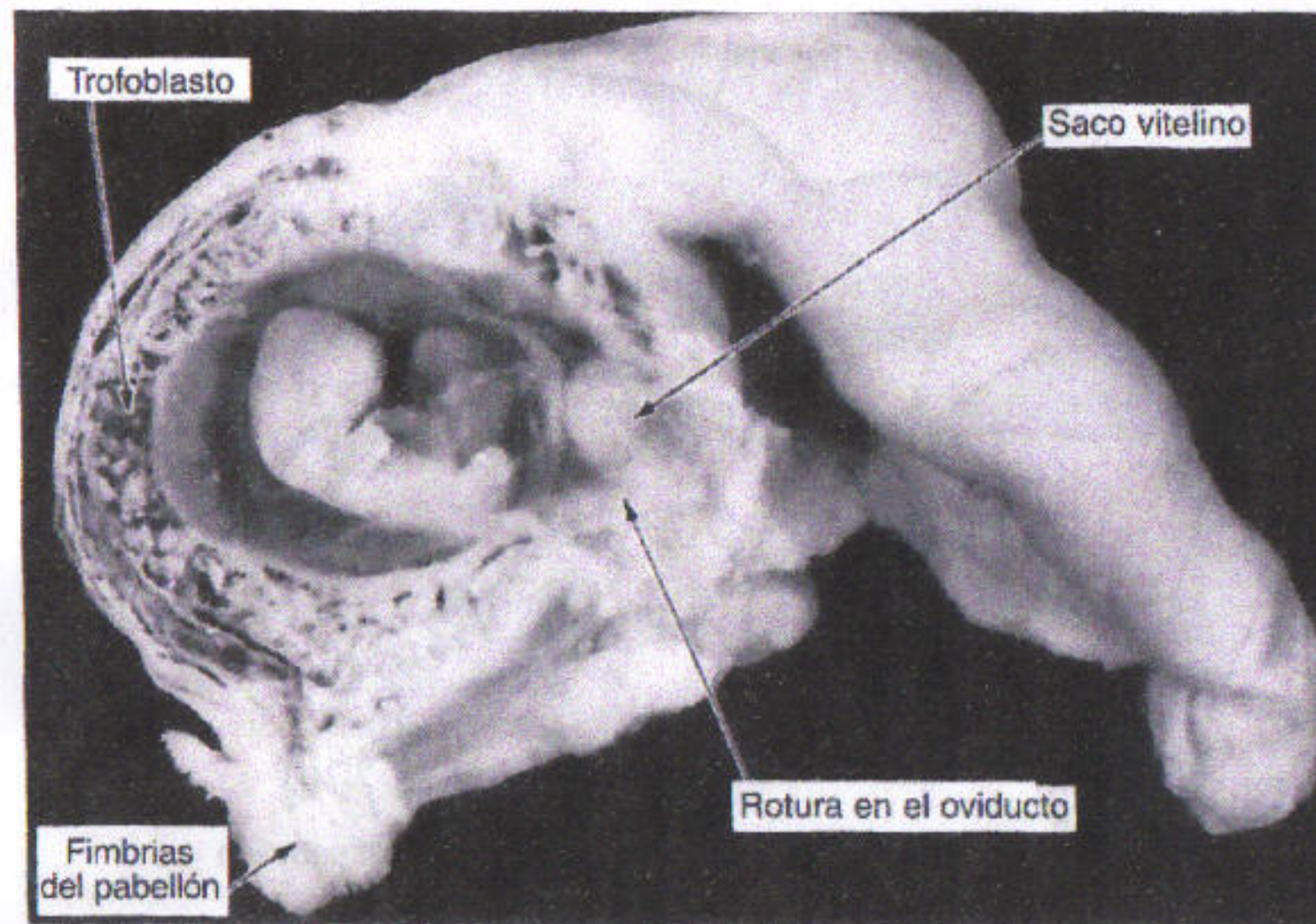


Fig. 3-9. Embarazo tubárico. El embrión tiene dos meses de edad aproximadamente y está a punto de escapar a través de una abertura formada por rotura de la pared de la trompa.

(fig. 3-8). No obstante, el 95% de los embarazos ectópicos se producen en la trompa de Falopio y en su mayor parte están localizados en la ampolla (fig. 3-9). En la cavidad abdominal, el blastocisto suele fijarse en el revestimiento peritoneal de la **cavidad rectouterina** o **fondo de saco de Douglas** (fig. 3-10). El blastocisto también puede implantarse en el peritoneo que reviste los intestinos o en el epiplón. En ocasiones, el blastocisto se desarrolla en el ovario y causa un **embarazo ovárico primario**. La mayor parte de los embarazos ectópicos terminan con la muerte del embrión alrededor del segundo mes de la gestación, con grave hemorragia y dolor abdominal en la madre.

Es sorprendente la frecuencia con que se producen blastocistos anormales. Por ejemplo, en una serie de 26 blastocistos implantados de entre 7 y medio y 17 días, recuperados en pacientes de fertilidad normal, 9 de ellos (34,6%) eran anormales. Algunos estaban formados únicamente por sincicio mientras que otros presentaban diverso grado de hipoplasia trofoblástica. En dos de ellos faltaba la masa celular interna y en algunos otros, el disco germinativo tenía una orientación anormal.

Es probable que la mayor parte de los blastocistos anormales no hubiesen causado signo alguno de embarazo, ya que el trofoblasto era tan deficiente que el cuerpo lúteo no hubiera persistido. Estos embriones probablemente hubieran sido abortados al ocurrir el ciclo menstrual siguiente, y en consecuencia no se habría detectado el embarazo. No obstante, en algunos casos se desarrolla el trofoblasto y forma membranas placentarias, a pesar de que existe escaso tejido embrionario, o ninguno. Esto es lo que se conoce como **mola hidatidiforme**. Las molas secretan grandes cantidades de hCG y pueden producir tumores benignos o malignos (**mola invasiva, coriocarcinoma**).

El análisis genético de las molas hidatidiformes indica que, aun cuando los pronúcleos masculino y femenino sean genéticamente equivalentes, desde el punto de vista funcional pueden ser diferentes. Esta evidencia se basa en el hecho de que mientras las células de las molas son diploides, todo su genoma deriva del padre. Por eso, la mayor parte de las molas son producidas por la fecundación de un ovocito que carece de núcleo, seguido por la duplicación de los cromosomas masculinos para restablecer el número diploide. Los resultados sugieren también que los genes del padre regulan la mayor parte del desarrollo del trofoblasto, dado que en las molas este tejido se diferencia aun en ausencia de pronúcleo femenino.

La observación de que algunas enfermedades genéticas dependen de que el gen defectuoso o faltante sea heredado de la madre o el padre proporciona otros ejemplos de diferencias funcionales en los genes maternos y paternos. Uno de ellos es la herencia de una delección en el cromosoma 15 del padre que produce el síndrome de Prader Willi, mientras que la herencia del mismo defecto de la madre es causa del síndrome de Angelman. Este fenómeno, en el que existe una modificación y/o expresión diferencial de alelos homólogos o regiones del cromosoma, según de cuál de los padres sea originario el material genético, recibe el nombre de **impronta genómica**. La impronta o impresión comprende tanto los autosomas como los cromosomas sexuales (en todos los mamíferos hembras un cromosoma X es inactivado en las células somáticas) y es modulada por metilación del ácido desoxirribonucleico (DNA). Algunas enfermedades, como la corea

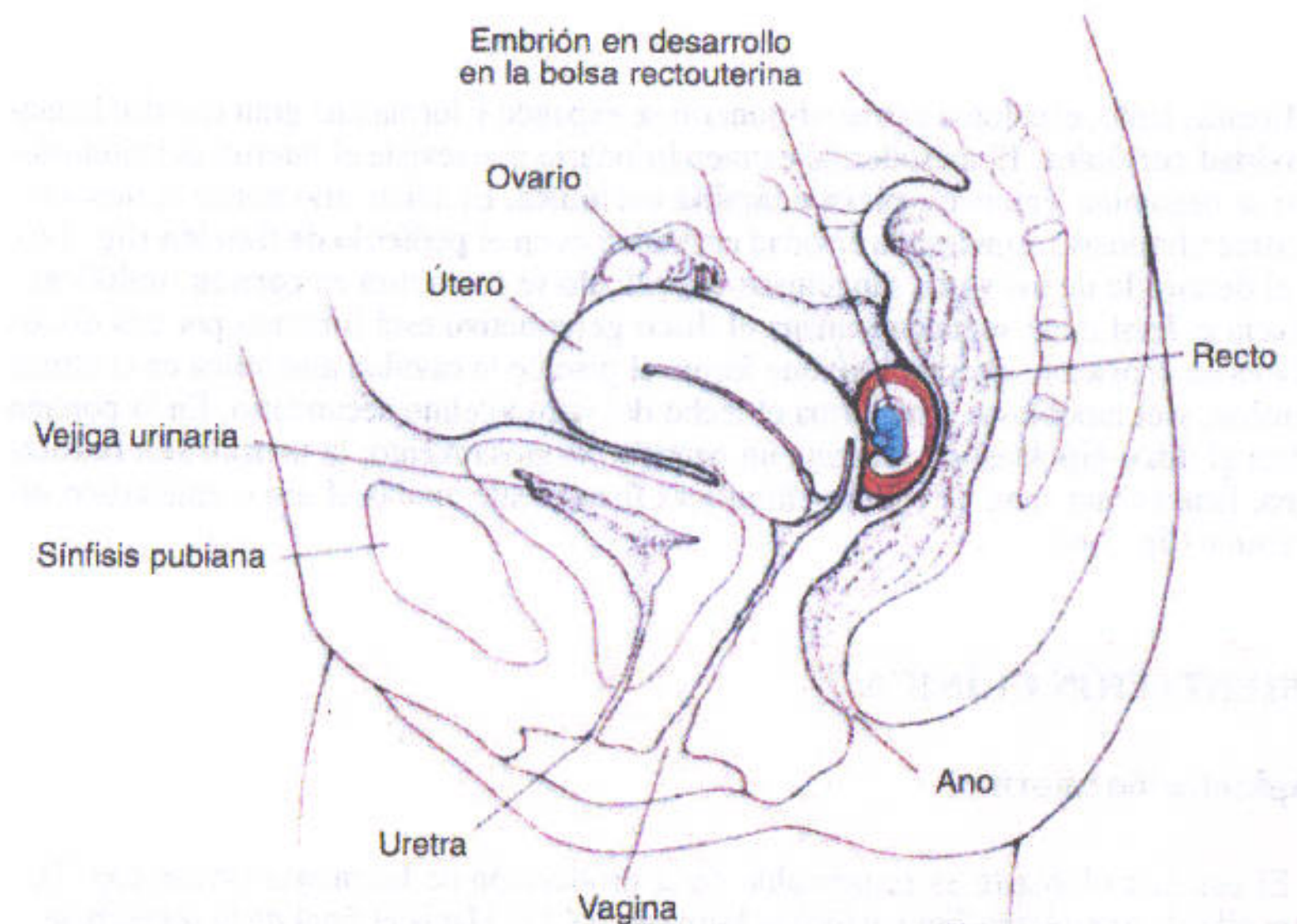


Fig. 3-10. Corte sagital de la vejiga, el útero y el recto para mostrar un embarazo abdominal en la cavidad rectouterina (fondo de saco de Douglas).

de Huntington, la neurofibromatosis, enfermedades cancerosas familiares (tumores de Wilms, retinoblastoma familiar), y la distrofia miotónica también tienen su origen en la impronta. El síndrome del cromosoma X frágil, causa principal de retardo mental hereditario, puede ser otro ejemplo de un trastorno basado en la impronta (véase cap. 1).

Con frecuencia, el fracaso de la reproducción se produce antes y después de la implantación. Aun en mujeres fecundas en condiciones óptimas para ser embarazadas, el 15% de los ovocitos no se fecundan, y del 10 al 15% comienzan la segmentación pero no llegan a la implantación. De la cifra de 70 a 75% que se implantan sólo el 58% sobrevive hasta la segunda semana y el 16% de ellos serán anormales. En consecuencia, para la fecha en la cual deja de presentarse la primera menstruación esperada, sólo el 42% de los ovocitos expuestos a espermatozoides sobrevivirán. De este porcentaje determinado número de casos experimentará aborto en las semanas siguientes y otros serán anormales en la fecha del nacimiento.

RESUMEN

Al comienzo de la segunda semana, el blastocisto está parcialmente incluido en la estroma endometrial. El **trofoblasto** se diferencia en: a) una capa interna, de proliferación activa, el **citotrofoblasto** y b) una capa externa, el **sincitiotrofoblasto**, que ocasiona la erosión de los tejidos maternos (fig. 3-1). Hacia el noveno día se desarrollan lagunas en el sincitiotrofoblasto. Más tarde, cuando el sincitiotrofoblasto ocasiona la erosión de los sinusoides de la madre, la sangre de ésta pasa a la red lacunar y al término de la segunda semana se inicia la **circulación uteroplacentaria** primitiva (fig. 3-6). Entretanto, el citotrofoblasto forma columnas celulares que penetran en el sincitio y son rodeadas por éste. Estas columnas constituyen las **vellosidades primarias**. Al terminar la segunda semana el blastocisto está incluido por completo y la solución de continuidad producida en la mucosa ha cicatrizado (fig. 3-6).

Mientras tanto, la **masa celular interna** o **embrioblasto** se diferencia en: a) el **epiblasto** y b) el **hipoblasto**, los cuales, conjuntamente, forman el **disco germinativo bilaminar** (fig. 3-1). Las células ectodérmicas tienen continuidad con los amnioblastos y juntos rodean una nueva cavidad, la **cavidad amniótica**. Las células endodérmicas se continúan con la **membrana exocelómica** y juntas rodean al **saco vitelino primitivo** (fig. 3-4). Al término de la segunda semana el mesodermo extraembrionario llena el espacio entre el trofoblasto y el amnios y la membrana exocelómica por dentro. Cuando se desarrollan vacuolas en este tejido se forma el **celoma extraembrionario** o la **cavidad coriónica** (fig. 3-6). El **mesodermo extraembrionario** que recubre el citotrofoblasto y el amnios es la **hoja somatopleural del mesodermo extraembrionario** y la que cubre el saco vitelino es la **hoja esplacnopleural del mesodermo extraembrionario** (fig. 3-6).

La segunda semana de desarrollo es conocida como la **semana del "dos"**: el trofoblasto se diferencia en dos capas, el citotrofoblasto y el sincitiotrofoblasto. El embrioblasto forma dos capas, el epiblasto y el hipoblasto. El mesodermo extraembrionario se separa en dos capas, la somatopleura y la esplacnopleura. Finalmente, se forman dos cavidades, la amniótica y la del saco vitelino.

La **implantación** se produce al término de la primera semana. Las células trofoblásticas invaden entonces el epitelio y la estroma endometrial subyacente con la ayuda de enzimas proteolíticas. También puede producirse la implantación fuera del útero, por ejemplo en la bolsa rectouterina (fondo de saco de Douglas), en el mesenterio, en la trompa uterina o en el ovario (**embarazos ectópicos**).

PROBLEMAS A RESOLVER

1. La segunda semana de desarrollo es conocida como la semana del "dos". ¿La formación de qué estructuras apoya esta afirmación?
2. Durante la implantación, el trofoblasto invade los tejidos maternos y, como contiene alrededor del 50% de genes paternos, representa un cuerpo extraño. Por lo tanto, ¿por qué no es rechazado el producto de la concepción por una respuesta del sistema inmunológico de la madre?
3. Una mujer que cree estar embarazada presenta edema y hemorragia vaginal. El examen revela altas concentraciones plasmáticas de hCG y la presencia de tejido placentario, pero no hay evidencia de embrión. ¿Cómo explicaría esta situación?
4. Una mujer joven que refiere la falta de dos períodos menstruales acusa intenso dolor abdominal. ¿Cuál sería el diagnóstico inicial y cómo lo confirmaría?

Lecturas recomendadas

- Aplin ID: Implantation, trophoblast differentiation and hemochorial placentation: mechanistic evidence in vivo and in vitro. *J Cell Sci* 99:681, 1991.
- Bianchi DW, Wilkins-Haug LE, Enders AC, Hay ED: Origin of extraembryonic mesoderm in experimental animals: relevance to chorionic mosaicism in humans. *Am J Med Genet* 46:542, 1993.
- Cattanack BM, Beechey CV: Autosomal and X-chromosome imprinting. *Dev Suppl* 63, 1990.
- Enders AC, Schlafke S, Hendrickx A: Differentiation of the embryonic disc, amnion, and yolk sac in the rhesus monkey. *Am J Anat* 177:161, 1986.
- Enders AC, King BE: Formation and differentiation of extraembryonic mesoderm in the rhesus monkey. *Am J Anat* 181:327, 1988.
- Enders AC, King BE: Development of the human yolk sac. In Nogales FF (ed): *The Human Yolk Sac and Yolk Sac Tumors*. Berlin, Springer Verlag, 1993.
- Hertig AT, Rock J, Adams EC: A description of 34 human ova within the first 17 days of development. *Am J Anat* 98:435, 1956.
- Holliday R: Genomic imprinting and allelic exclusion. *Dev Suppl* 125, 1990.
- McMaster MT, et al.: Human placental HLA-G expression is restricted to differentiated cytotrophoblasts. *J Immunol* 154:3771, 1995.
- Monk M, Grant M: Preferential X-chromosome inactivation, DNA methylation and imprinting. *Dev Suppl* 55, 1990.
- Roth I, et al.: Human placental cytotrophoblasts produce the immunosuppressive cytokine interleukin 10. *J Exp Med* 184: 539, 1996.
- Rubin GL: Ectopic pregnancy in the United States: 1970 through 1978. *JAMA* 249:1725, 1983.

4 Tercera semana de desarrollo: disco germinativo trilaminar

Gastrulación: formación del endodermo y el mesodermo embrionarios

El fenómeno más característico que se produce durante la tercera semana de gestación es la gastrulación, proceso mediante el cual se establecen las tres **capas germinativas** (**ectodermo**, **mesodermo** y **endodermo**) en el embrión. La gastrulación comienza con la formación de la **línea primitiva** en la superficie del epiblasto (figs. 4-1 a 4-3A). En un principio la línea está poco definida (fig. 4-1), pero en el embrión de 15 a 16 días se advierte claramente en forma de un surco angosto limitado hacia los lados por zonas algo salientes (fig. 4-2). El extremo cefálico de esta línea, el **nódulo primitivo**, es la zona ligeramente elevada alrededor de una **fosita primitiva** (fig. 4-3). Las células del epiblasto migran hacia la línea primitiva (fig. 4-3). Cuando alcanzan la región de la línea adquieren una forma de matraz, se desprenden del epiblasto y se deslizan debajo de éste (fig. 4-3, B-D). Este movimiento hacia dentro se llama **invaginación**. Una vez que las células se han invaginado, algunas de ellas desplazan al hipoblasto, dando lugar al **endodermo** embrionario, mientras que otras se ubican entre el epiblasto y el endodermo, que acaba de formarse, para constituir el **mesodermo**. Las células que quedan en el epiblasto forman el **ectodermo**. De este modo el epiblasto, por medio del proceso de gastrulación, es el origen de todas las capas germinativas del embrión (fig. 4-3B).

Al sumarse cada vez más células entre el epiblasto y el hipoblasto, comienzan a propagarse en dirección lateral y cefálica (fig. 4-3). Poco a poco emigran más allá del borde del disco y establecen contacto con el **mesodermo** extraembrionario que cubre el saco vitelino y el amnios. En dirección cefálica pasan a cada lado de la placa precordial (mesodermo precordial). Esta placa se forma entre el extremo de la notocorda y la membrana bucofaringea y es importante para la inducción del cerebro anterior (figs. 4-3A y 4-4A).

Formación de la notocorda

Las **células prenotocordales** que se invaginan en la región de la fosita primitiva emigran directamente en dirección cefálica hasta llegar a la **placa precordial** (fig. 4-4). Estas células prenotocordales se intercalan en el hipoblasto de manera que, durante un breve período, la línea media del embrión está formada por dos capas celulares que constituyen la

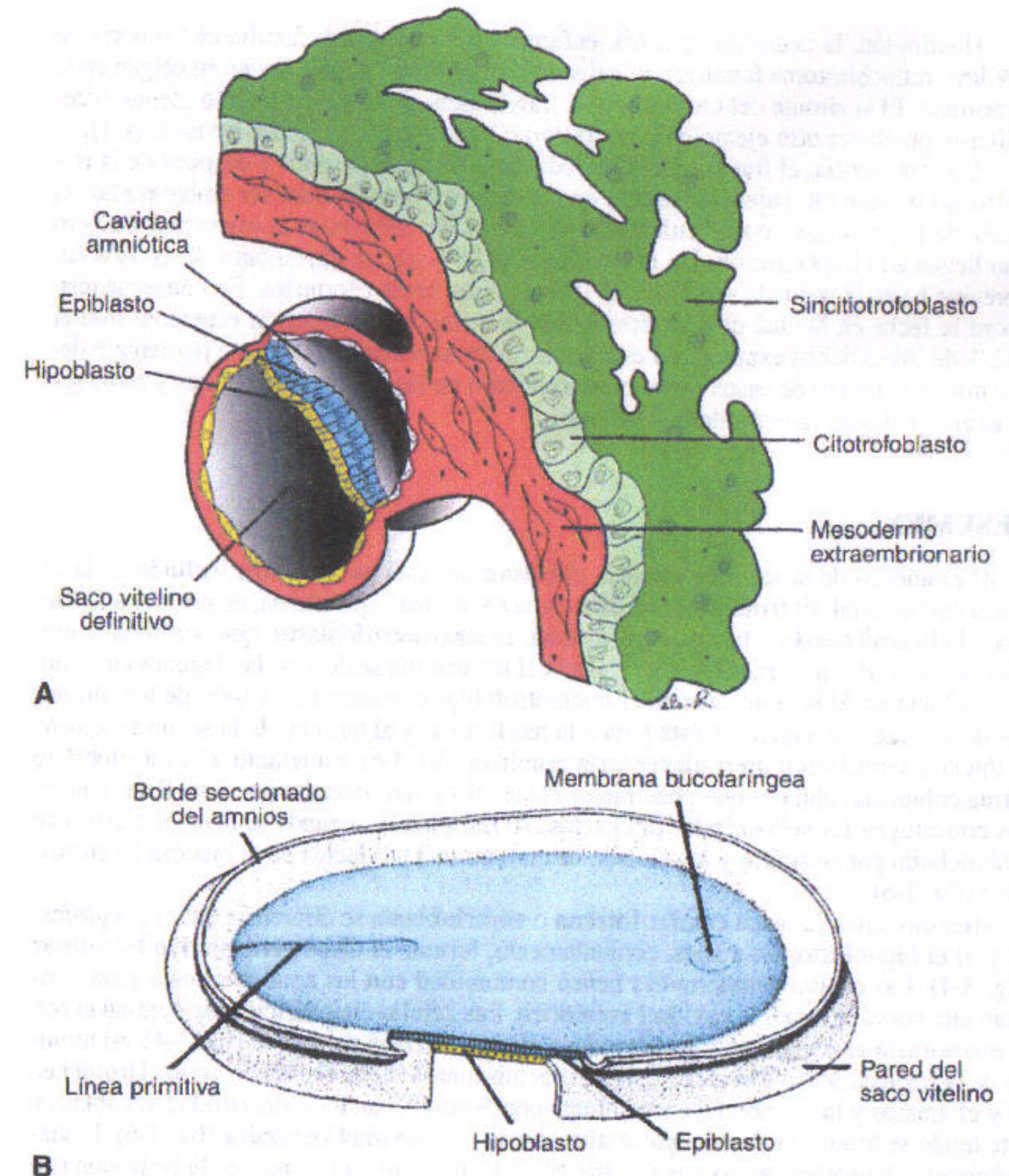


Fig. 4-1. A. Sitio de implantación al término de la segunda semana. B. Vista representativa de un disco germinativo hacia el final de la segunda semana de desarrollo. Se abrió la cavidad amniótica para tener una vista de la cara dorsal del epiblasto. El hipoblasto y el epiblasto se encuentran en contacto entre sí y la línea primitiva forma un surco poco profundo en la región caudal del embrión.

placa notocordal (fig. 4-4B y C). A medida que el hipoblasto es reemplazado por células endodérmicas que se desplazan hacia la línea primitiva, las células de la placa notocordal proliferan y se desprenden del endodermo, formando un cordón macizo, llamado **notocorda definitiva** (fig. 4-4D y E), que se encuentra por debajo del tubo neural y sirve de base para el esqueleto axial. Como la elongación de la notocorda es un proceso dinámico, primero se forma el extremo cefálico y las regiones caudales se agregan a medida que la línea

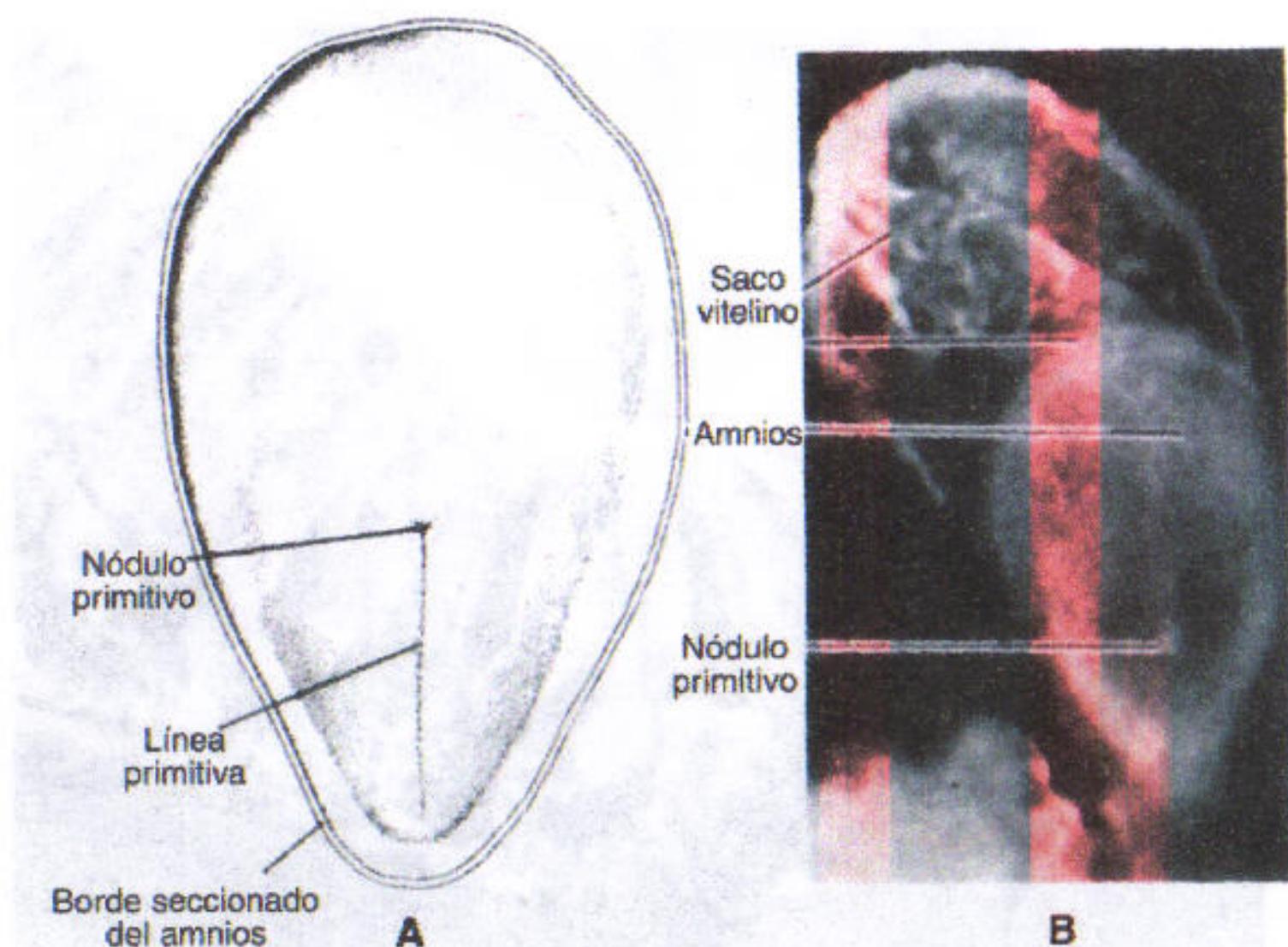


Fig. 4-2. A. Vista dorsal de un embrión de 18 días. El embrión es piriforme y en el extremo caudal se advierten la línea primitiva y el nódulo primitivo. B. Fotografía de un embrión humano de 18 días, visto por su cara dorsal. Obsérvense el nódulo primitivo y, extendiéndose hacia adelante a partir de éste, la notocorda. El saco vitelino tiene un aspecto algo moteado. La longitud del embrión es de 1,25 mm y su ancho máximo de 0,68 mm.

primitiva adopta una posición más caudal. La notocorda y las células prenotocordales se extienden cranealmente hacia la placa precordial (ocupando un área justo caudal a la futura membrana bucofaríngea) y caudalmente hasta la fosita primitiva. En el punto en que la fosita forma una indentación en el epiblasto, el **conducto neurentérico**, conecta temporariamente el saco vitelino con la cavidad amniótica (fig. 4-4A).

La membrana cloacal se forma en el extremo caudal del disco embrionario (fig. 4-3A). Esta membrana tiene una estructura similar a la membrana precordial (futura membrana bucofaríngea) y está compuesta por células ectodérmicas y endodérmicas firmemente unidas, sin mesodermo intercalado. Cuando aparece la membrana cloacal, la pared posterior del saco vitelino da origen a un pequeño divertículo que se extiende hacia el pedículo de fijación. Este divertículo, denominado **divertículo alantoentérico** o **alantoides**, aparece alrededor del decimosexto día de desarrollo (fig. 4-4A). Aunque en algunos vertebrados inferiores la alantoides es el reservorio de productos de excreción del sistema renal, en el ser humano es rudimentaria pero podría tener alguna relación con anomalías del desarrollo de la vejiga (véase cap. 14).

Establecimiento de los ejes del cuerpo

El establecimiento de los ejes corporales, anteroposterior, dorsoventral y derecho-izquierdo, tienen lugar antes y durante el período de gastrulación. El eje anteroposterior

es indicado por células que se encuentran en el margen posterior del disco embrionario. Esta área, la **zona marginal posterior (PMZ)**, secreta una molécula tipo **activina** (un miembro de la familia de genes del **factor de crecimiento transformador β [TGF- β]**), que induce la formación de la línea primitiva. Ésta establece el eje cráneo-caudal en el embrión (fig. 4-5). Una vez que se formó la línea primitiva, un cierto número de genes regulan la formación del mesodermo dorsal y ventral y de estructuras de la cabeza y de la cola. Otro miembro de la familia **TGF- β** , la **proteína morfogenética del hueso-4 (BMP-4)** es secretada en todo el disco embrionario (fig. 4-5). Cuando esta proteína y el **factor de crecimiento fibroblástico (FGF)** están presentes, el mesodermo puede ser ventralizado contribuyendo a formar los riñones (mesodermo intermedio), la sangre y el mesodermo de la pared corporal (mesodermo de la lámina lateral). En realidad, todo el mesodermo podría ser ventralizado si la actividad de BMP-4 no fuera bloqueada por otros genes expresados en el nódulo. Por esta razón el nódulo es el **organizador**. Esta designación fue otorgada por Hans Spemann, quien describió primero su actividad en el labio dorsal del blastoporo, una estructura análoga al nódulo, en embriones de *Xenopus*. De este modo, **cordina** (activada por el factor de transcripción **Goosecoid**), **nogina** y **folistatina** antagonizan la actividad de BMP-4. Como resultado el mesodermo craneal es dorsalizado en notocorda, somitas y somitómeros (fig. 4-5). Más tarde estos tres genes son expresados en la notocorda y resultan importantes para la inducción neural en la región craneal.

Nodal es otro miembro de la familia **TGF- β** que está involucrado en el inicio y mantenimiento de la línea primitiva (fig. 4-6). Del mismo modo, el factor nuclear hepático-3 β (**HNF-3 β**) mantiene al nódulo y posteriormente induce la especificación regional en áreas del cerebro anterior y del cerebro medio. Si **HNF-3 β** está ausente, los embriones no logran gastrular apropiadamente y las estructuras del cerebro anterior y medio están ausentes. Como se mencionó previamente, **Goosecoid** activa los inhibidores de **BMP-4** y regula el desarrollo de la cabeza. La sobreexpresión o la expresión insuficiente de este gen resulta en severas malformaciones de la región de la cabeza, incluyendo duplicaciones (fig. 4-7).

La regulación de la formación del mesodermo dorsal en las regiones media y caudal del embrión es controlada por el gen **Brachyury (braquiuria) (T)** (fig. 4-8), de modo tal que la formación del mesodermo en estas regiones depende del producto de este gen, y su ausencia determina un acortamiento del eje embrionario (disgenesia caudal). El grado de acortamiento depende del tiempo durante el cual la proteína se volvió deficiente.

La asimetría izquierda-derecha, que también se establece temprano en el desarrollo, es instrumentada por una cascada de genes. En este caso, un factor secretado, **sonic hedgehog (erizo sónico) (Shh)**, aparece uniformemente en el nódulo. Sin embargo, poco tiempo después, el **receptor IIa de activina** es expresado sobre el lado derecho del nódulo, y cuando es ocupado por su ligando, activina, bloquea la expresión de **Shh**. De esta forma la expresión de **Shh** está restringida al lado izquierdo del nódulo, donde éste activa a **nodal** y tal vez a **lefty**, los cuales son miembros de la familia **TGF- β** (fig. 4-9). Estos genes rápidamente comienzan a localizarse en la lámina del mesodermo lateral (mesodermo lateral) sobre el lado izquierdo del cuerpo (fig. 4-10). Indudablemente otros genes deben estar restringidos al lado derecho. Evidencias recientes sugieren que miembros de la familia **snail**, proteínas de dedos de cinc son expresados en la lámina del mesodermo lateral sobre la derecha y que ellos están corriente abajo de **nodal**. De alguna manera, entonces, estos genes que codifican factores de crecimiento regulan la asimetría izquierda-derecha, provocando que el corazón y el bazo se ubiquen del lado izquierdo del cuerpo y el lóbulo principal del hígado se encuentre sobre la derecha.

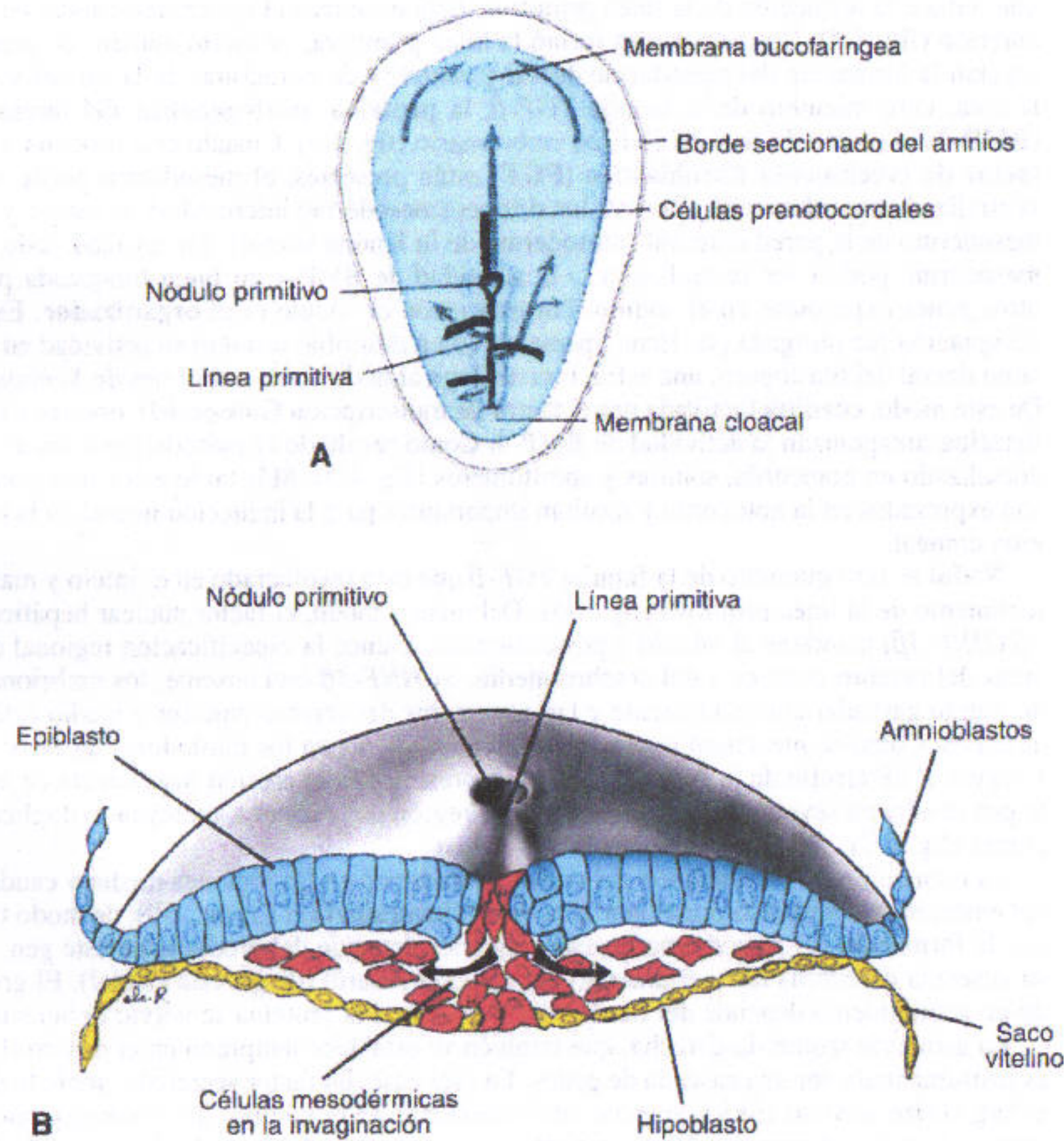


Fig. 4-3. A. Lado dorsal del disco germinativo de un embrión de 16 días, donde se indica el movimiento de las células epiblasticas superficiales (*líneas negras continuas*) a través de la línea y el nódulo primitivos y la migración ulterior de las células entre el hipoblasto y el epiblasto (*líneas interrumpidas*). **B.** Corte transversal por la región craneal de la línea primitiva de 15 días para mostrar la invaginación de las células epiblasticas. Las primeras células que se movilizan hacia adentro desplazan el hipoblasto para formar el endodermo definitivo. Una vez formado éste, el epiblasto que se moviliza hacia dentro forma el mesodermo. **C.** Micrografía electrónica de barrido a través de la línea primitiva de un embrión de ratón, que muestra la migración de las células epiblasticas (*eb*). La región del nódulo aparece como una fosa poco profunda (*flecha*). **D.** Mayor aumento de la sección en C.

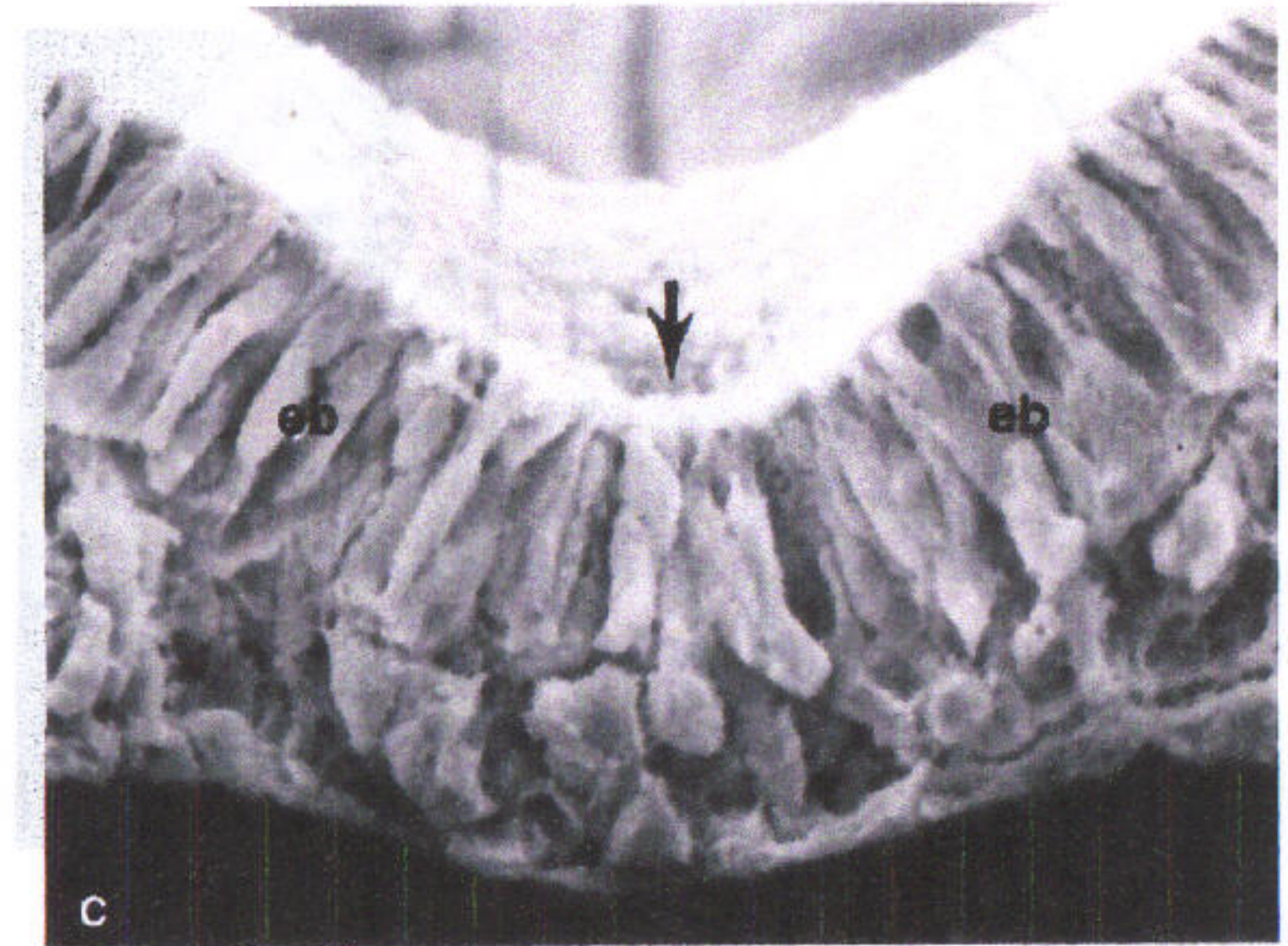
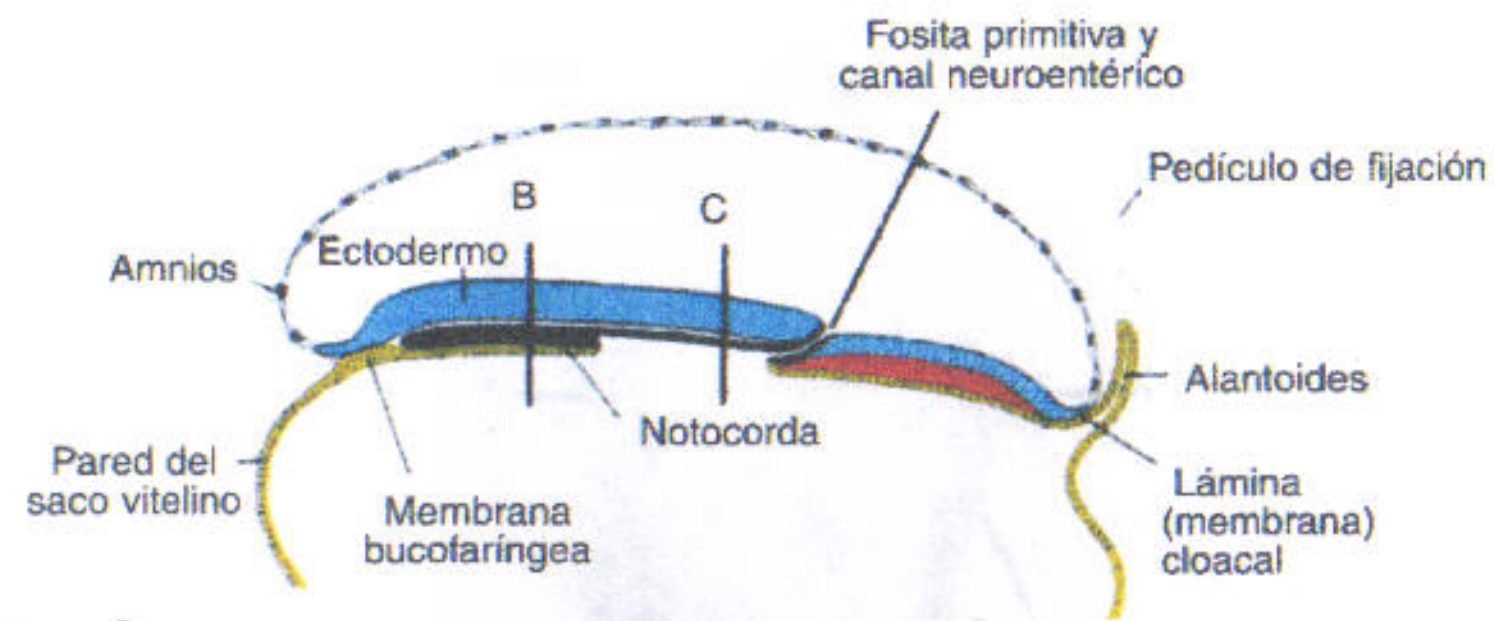
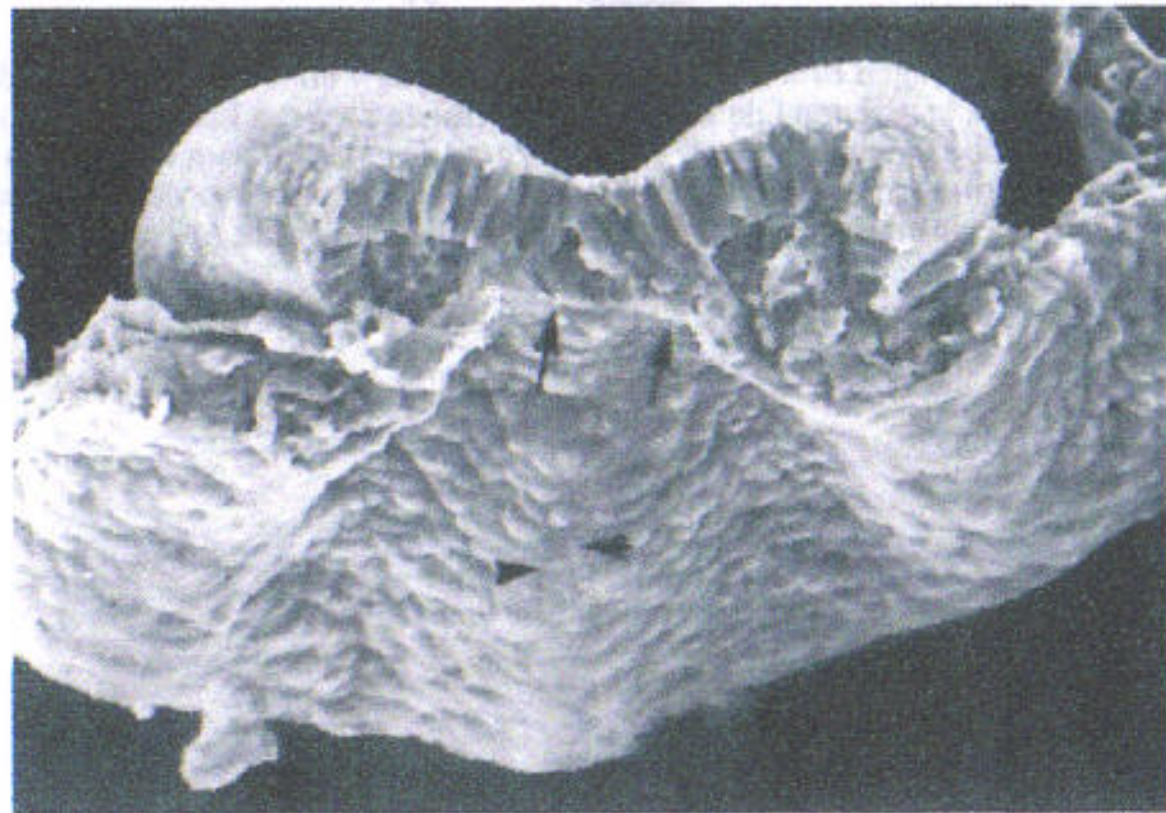


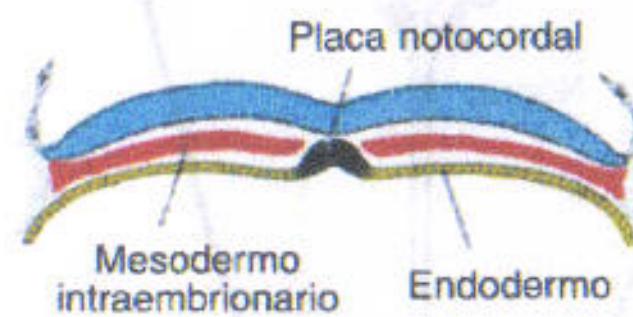
Fig. 4-3. Continuación.



A

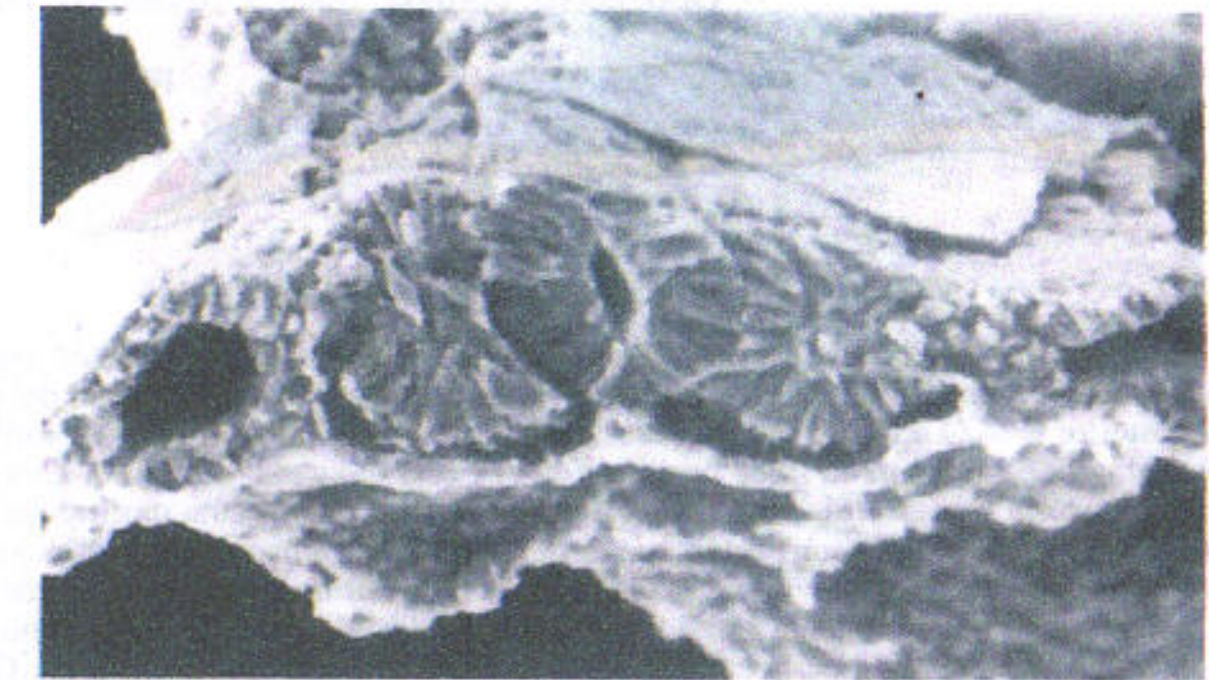


B

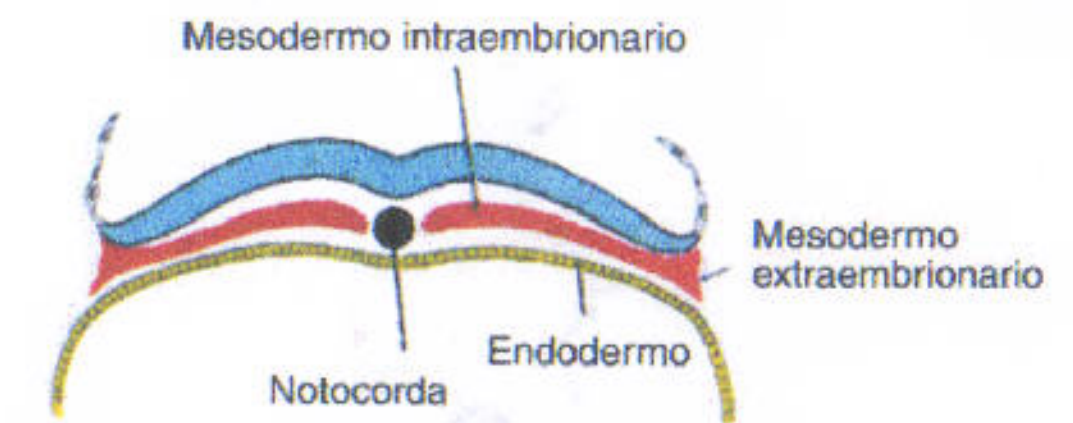


C

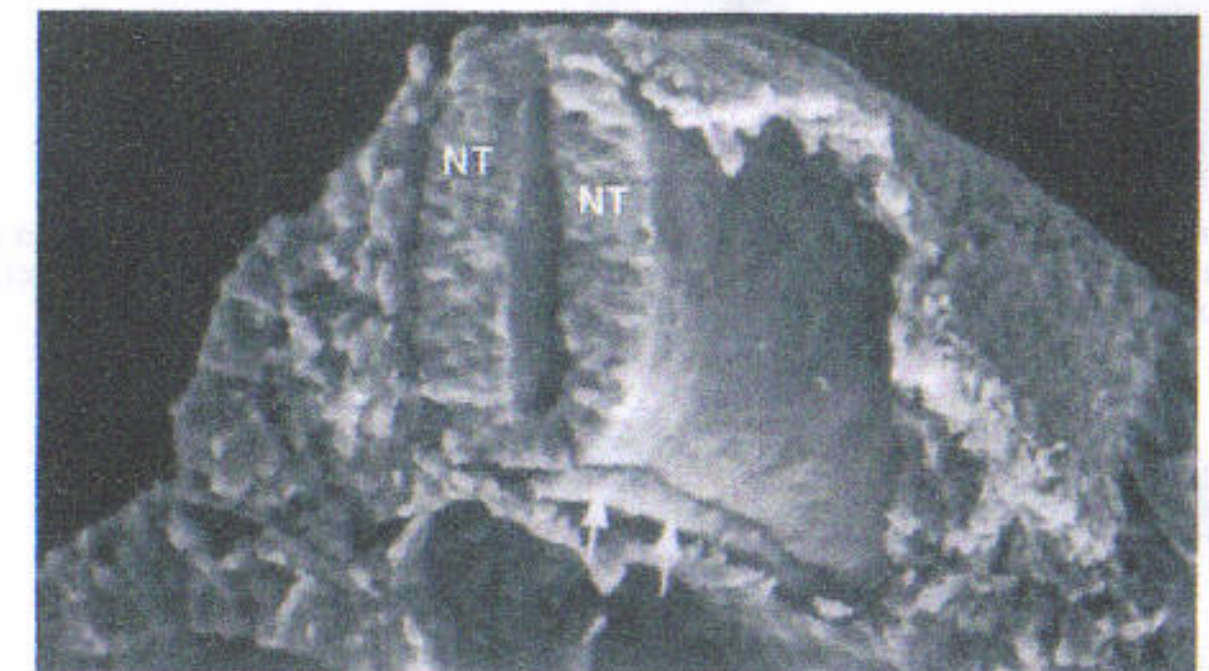
Fig. 4-4. Esquemas y micrografías electrónicas de barrido que ilustran la formación de la notocorda: las células prenotocordales migran a través de la línea primitiva, se intercalan en el endodermo y constituyen la placa notocordal y por último se desprenden del endodermo para formar la notocorda definitiva. Como estos fenómenos se producen en una secuencia de craneal a caudal, algunas partes de la notocorda definitiva se establecen primero en la región cefálica. **A.** Dibujo de un corte sagital de un embrión de 17 días. Se ha formado la porción más craneal de la notocorda definitiva cerca de la placa precordal, mientras que las células prenotocordales que se encuentran caudales a esta región se hallan intercaladas en el endodermo formando la



D



E



F

placa notocordal. **B.** Micrografía electrónica de barrido de un embrión de ratón, que muestra la región de la placa precordal (flechas). Por detrás de esta región y en dirección caudal se extiende la placa prenotocordal (puntas de flecha). **C.** Dibujo esquemático de un corte a través de la región de la placa notocordal. Muy poco después la placa notocordal se desprenderá del endodermo para formar la notocorda definitiva. **D.** Micrografía electrónica de barrido de un embrión de ratón, que muestra el desprendimiento de la placa notocordal del endodermo. **E.** Esquema que muestra la notocorda definitiva. **F.** Micrografía electrónica de barrido de un embrión de ratón mostrando la notocorda definitiva (flechas) muy próxima al tubo neural (NT).

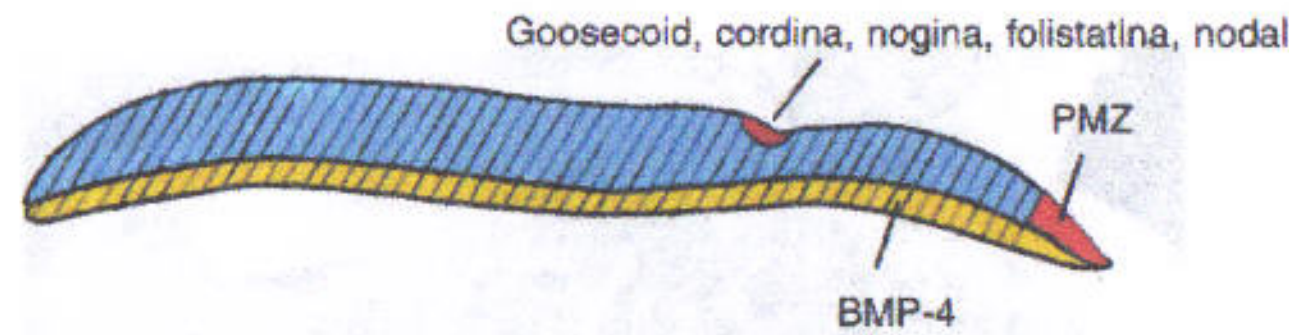


Fig. 4-5. Corte sagital a través del nódulo y de la línea primitiva que muestra el patrón de expresión de genes que regulan los ejes craneocaudal y dorsoventral. Células del futuro extremo caudal del embrión en la zona marginal posterior (PMZ) secretan una molécula tipo activina, un miembro de la familia TGF- β . Esta proteína determina la posición de la línea primitiva en el extremo caudal del disco. Una vez que la línea primitiva está formada y la gastrulación se está llevando a cabo, la proteína morfogenética del hueso (BMP-4; áreas con líneas de sombreado) actúa con el FGF para ventralizar al mesodermo en estructuras intermedia y de la placa lateral. *Goosecoid* regula la expresión de *cordina*, y el producto de este gen junto con *nogina* y *folistatina*, antagonizan la actividad de BMP-4, dorsalizando al mesodermo en notocorda y mesodermo paraxial para la región de la cabeza. La expresión tardía del gen *Brachyury* (T) antagoniza a BMP-4 para dorsalizar al mesodermo en las regiones caudales del embrión.



Fig. 4-6. Región del nódulo y de la línea primitiva removidos desde un embrión de ratón que muestra, utilizando hibridación in situ, la expresión de *nodal*. *Nodal* es expresado en el nódulo, el que inicia y mantiene la línea primitiva.



Fig. 4-7. Renacuajo con dos cabezas por la inyección adicional de RNA mensajero de *Goosecoid* en los huevos de rana. Se pueden obtener resultados similares por trasplante de una región adicional del nódulo al huevo. *Goosecoid* es normalmente expresado en el nódulo y es el principal regulador del desarrollo de la cabeza.

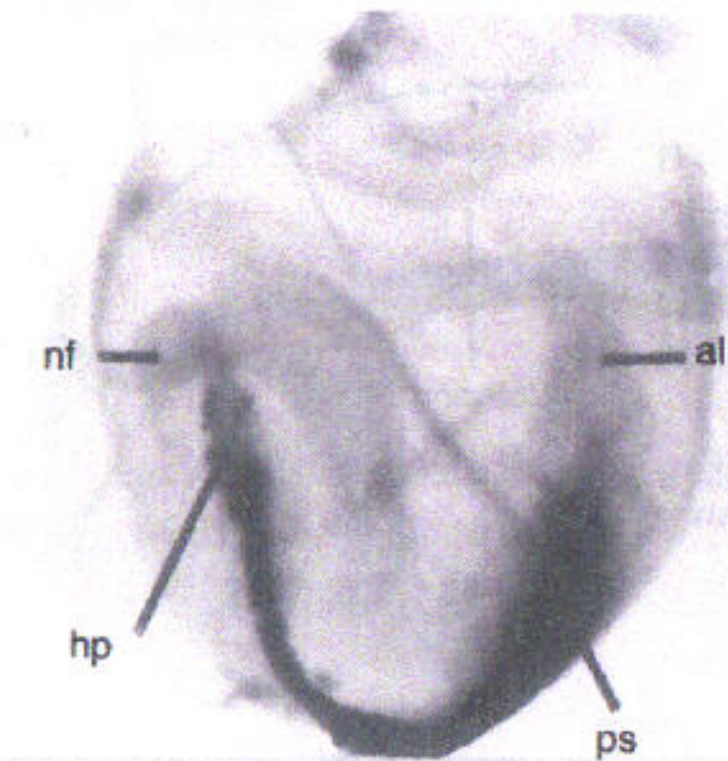


Fig. 4-8. Patrón de expresión del gen *Brachyury* (T) en la notocorda y en la línea primitiva de un embrión de ratón. Este gen antagoniza la actividad de la proteína morfogenética del hueso (BMP-4) en las regiones del cerebro posterior y de la médula espinal y dorsaliza al mesodermo para formar notocorda, somímeros y somitas (mesodermo paraxial). (Los embriones de ratón tienen una dorsiflexión en forma de copa durante los períodos de gastrulación y neurulación.) *nf*, pliegue neural; *hp*, proceso cefálico; *ps*, línea primitiva; *al*, alantoides.

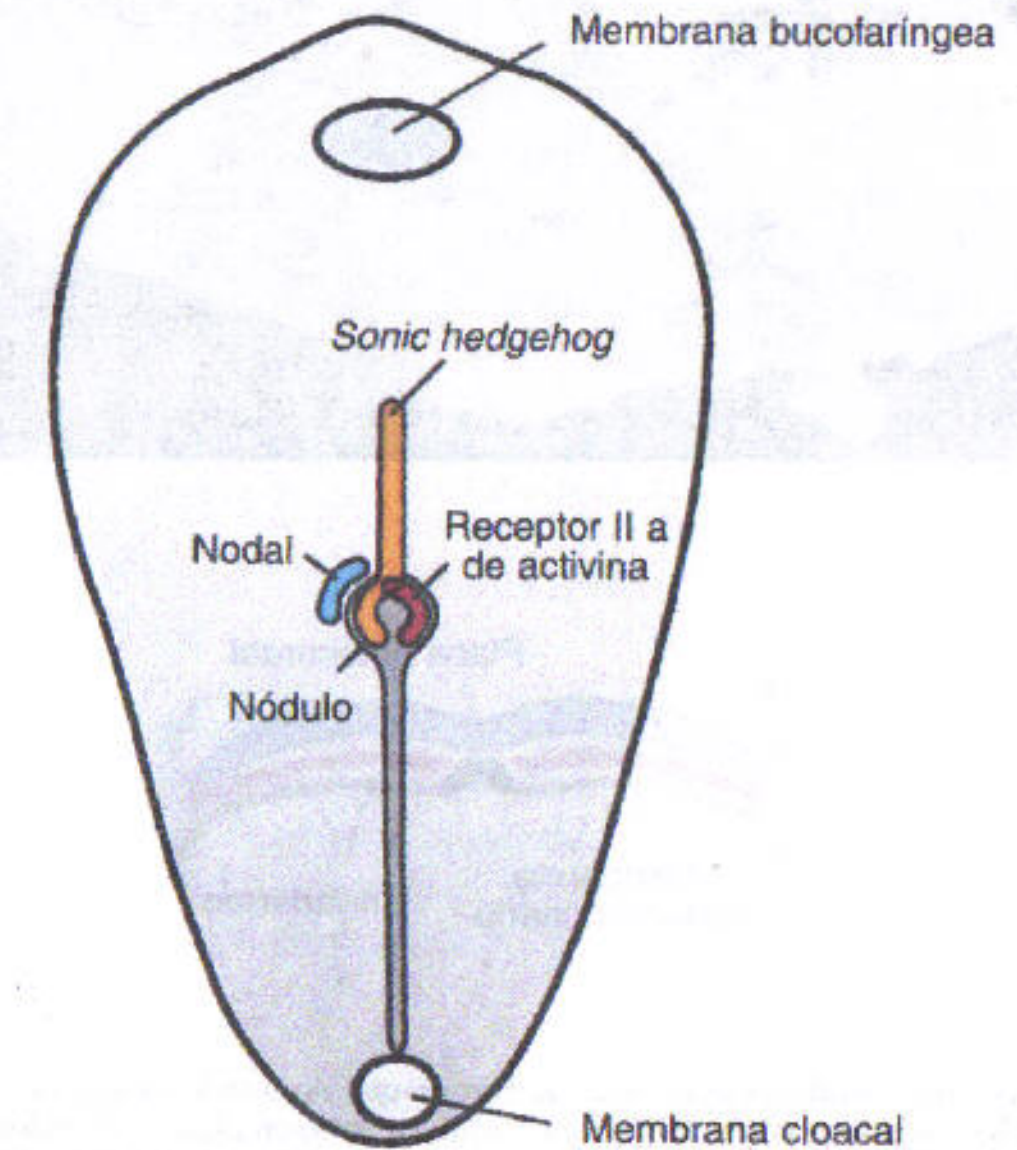


Fig. 4-9. Vista dorsal del disco germinativo mostrando la línea primitiva y la notocorda y los patrones de expresión de genes que regulan la asimetría izquierda-derecha. *Sonic hedgehog* (*Shh*) es inicialmente expresado de modo uniforme en el nódulo y la notocorda. Sin embargo la activación del receptor de IIa de activina en células del lado derecho del nódulo restringe la expresión de *Shh* al lado izquierdo. A su vez *Shh* activa a *nodal*, un miembro de la familia TGF- β , y *lefty* (no se muestra). Estos genes regulan la expresión de los efectores corriente abajo para controlar la asimetría izquierda-derecha.

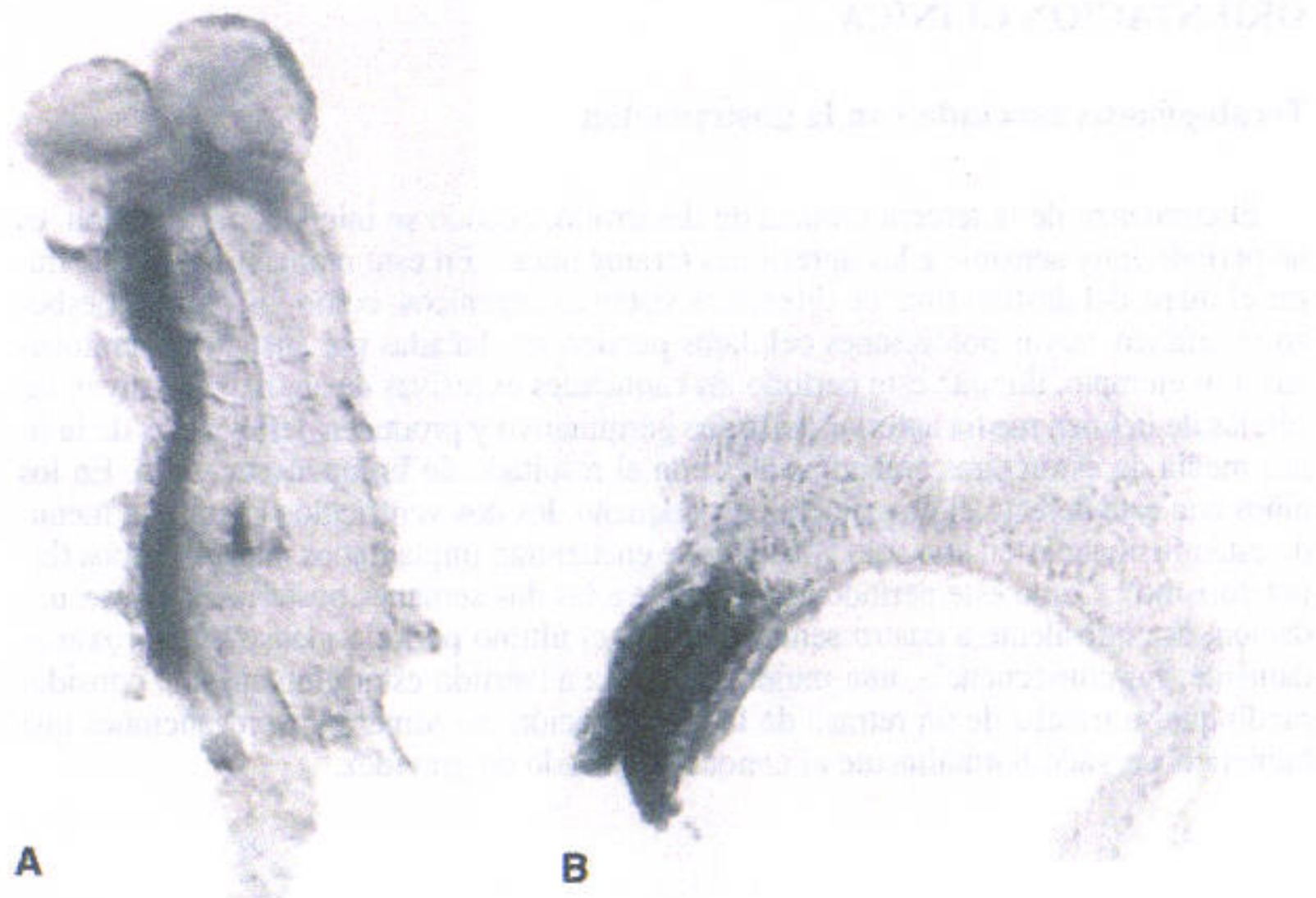


Fig. 4-10. Patrón de expresión del gen nodal en un ratón, que muestra que está restringido al lado izquierdo del cuerpo (A) en la lámina del mesodermo lateral (B) en el lado izquierdo. *Nodal* junto con *lefty* regulan genes corriente abajo para determinar la asimetría izquierda-derecha.

Mapas de destino establecidos durante la gastrulación

Las regiones del epiblasto que migran e ingresan a través de la línea primitiva fueron mapeadas y determinados sus destinos finales (fig. 4-11). Por ejemplo, las células que ingresan a través de la región craneal del nódulo dan origen a la notocorda, aquellas que migran a través de los bordes laterales del nódulo y desde el extremo craneal de la línea dan origen al **mesodermo paraxial**; las células que migran a través de la región media de la línea se convierten en **mesodermo intermedio** y aquellas que migran a través de la parte caudal de la línea forman la lámina del **mesodermo lateral**. De modo tal que la línea está organizada rostrocaudalmente para la formación de mesodermo intraembrionario. (El origen del mesodermo extraembrionario es discutible.)

Crecimiento del disco germinativo

El disco embrionario, en un principio aplanado y casi redondo, poco a poco se alarga y adquiere un extremo cefálico ancho y un extremo caudal angosto (figs. 4-2). La expansión del disco embrionario ocurre principalmente en la región cefálica; la región de

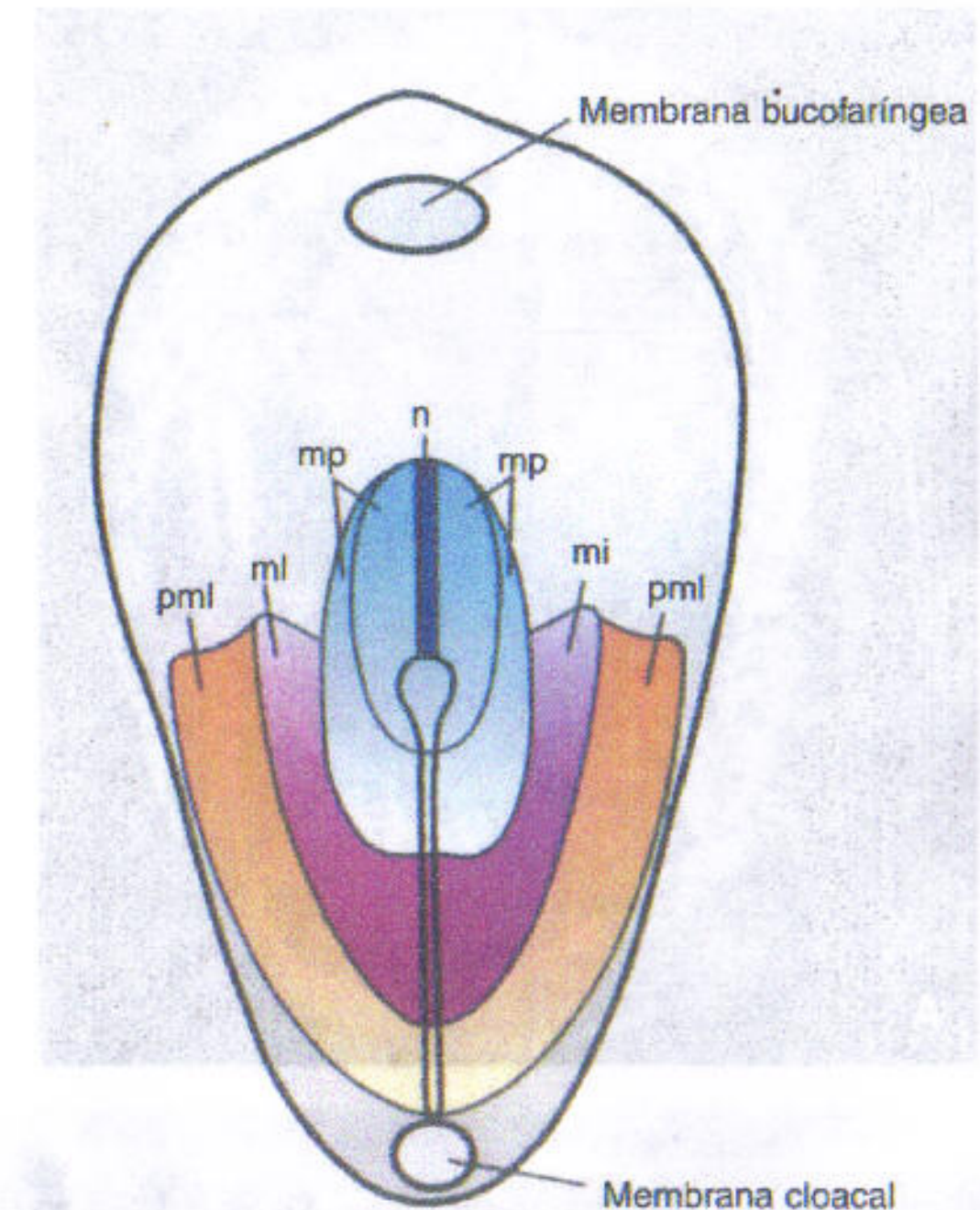


Fig. 4-11. Visión dorsal del disco germinativo mostrando la línea primitiva y el mapa de destino para las células epiblasticas. Regiones específicas del epiblasto migran a través de diferentes partes del nódulo y de la línea para formar la notocorda y cada uno de los tres tipos de mesodermo. Las células que migran a través de la parte más craneal del nódulo podrían formar la notocorda (*n*); aquellas que migran más posteriormente a través del nódulo y en la parte más craneal de la línea podrían formar mesodermo paraxial (*mp*; somitómeros y somitas); aquellas que migran a través de la siguiente porción de la línea podrían formar el mesodermo intermedio (*mi*; sistema urogenital); y aquellas que migran a través de la parte más caudal de la línea podrían formar la lámina del mesodermo lateral (*pml*).

la línea primitiva conserva un tamaño más o menos igual. El crecimiento y el alargamiento de la porción cefálica del disco dependen de la migración ininterrumpida de células desde la zona de la línea primitiva en dirección cefálica. La invaginación de las células superficiales en la línea primitiva y su ulterior desplazamiento hacia adelante y lateralmente continúan hasta el final de la cuarta semana. En esta etapa, la línea primitiva muestra cambios regresivos, disminuye rápidamente de tamaño y pronto desaparece.

El hecho de que el extremo caudal del disco siga proporcionando nuevas células hasta el final de la cuarta semana tiene relación importante con el desarrollo ulterior del embrión. En la porción cefálica, las capas germinativas comienzan a presentar diferenciación específica hacia la mitad de la tercera semana, mientras que en la porción caudal ello ocurre al término de la cuarta semana. Así, la gastrulación o formación de las capas germinativas prosigue en los segmentos caudales mientras las estructuras craneales están en proceso de diferenciación, haciendo que el embrión se desarrolle en sentido cefalocaudal (fig. 4-12).

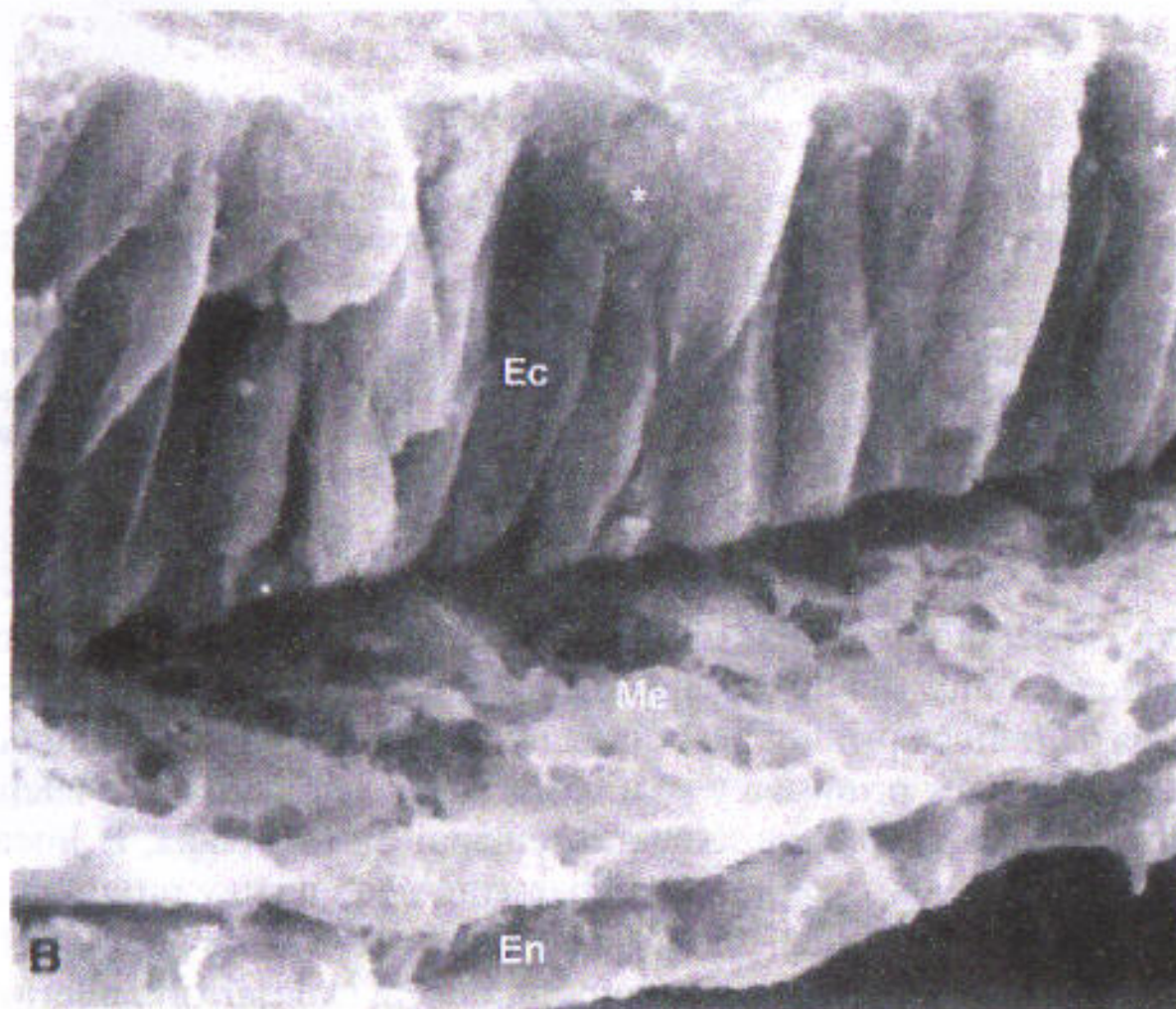
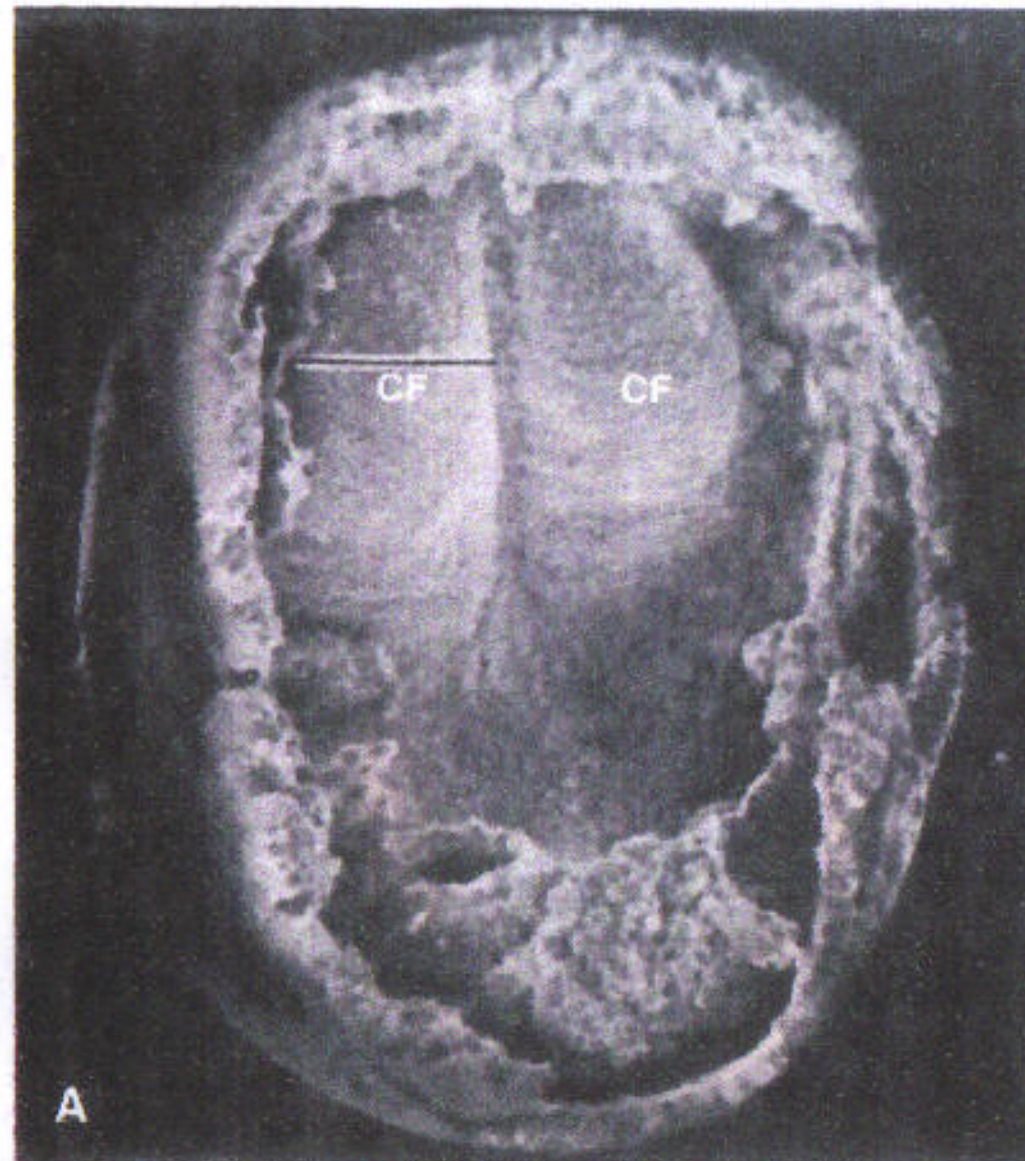


Fig. 4-12. A. Micrografía electrónica de barrido (vista dorsal) de un embrión de ratón (equivalente a un embrión humano de 18 días, aproximadamente), que muestra la elevación inicial de los pliegues neurales craneanos (CF). La línea primitiva se encuentra más caudalmente y no se aprecia en esta vista. B. Corte transversal del embrión que se ve en A (véase la línea de sección indicada). Nótese las tres capas germinativas: las células columnares pseudoestratificadas del neuroectodermo (Ec), el endodermo aplanado (En) y el mesénquima entre las dos anteriores (Me). Las células mitóticas se indican con un asterisco (*).

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Teratogénesis asociada con la gastrulación

El comienzo de la tercera semana de desarrollo, cuando se inicia la gastrulación, es un período muy sensible a las agresiones teratogénicas. En este momento se puede trazar el mapa del destino final de diferentes sistemas orgánicos, como los ojos y el esbozo encefálico, cuyas poblaciones celulares pueden ser dañadas por sustancias teratogénicas. Por ejemplo, durante este período las cantidades excesivas de alcohol destruyen las células de la línea media anterior del disco germinativo y producen deficiencias de la línea media de estructuras craneofaciales con el resultado de **holoprosencefalia**. En los niños con este defecto el prosencéfalo es pequeño, los dos ventrículos laterales a menudo están fusionados en uno solo y los ojos se encuentran implantados muy próximos (hipotelorismo). Como este período corresponde a las dos semanas posteriores a la fecundación, es equivalente a cuatro semanas desde el último período menstrual, aproximadamente. En consecuencia, una mujer que no ha advertido estar embarazada, considerando que se trataba de un retraso de la menstruación, no tomará las precauciones que hubiera observado normalmente al conocer su estado de gravidez.



Fig. 4-13. Sirenomelia (disgenesia caudal). La pérdida del mesodermo en la región lumbosacra provocó la fusión de los esbozos de las extremidades y otros defectos.

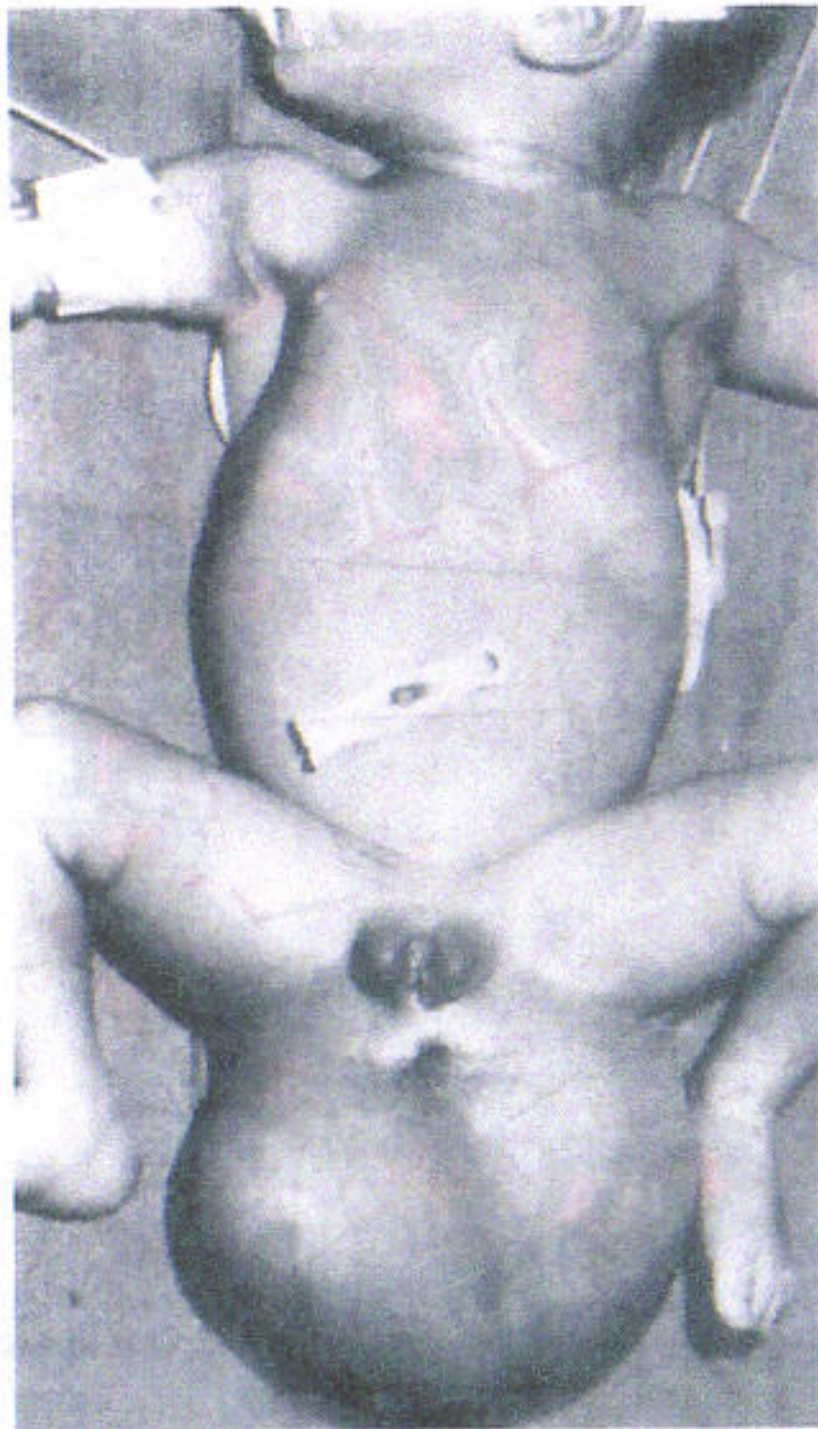


Fig. 4-14. Teratoma sacrococcígeo originado en restos de la línea primitiva. Estos tumores pueden transformarse en malignos y son más comunes en la mujer.

La gastrulación en sí misma puede ser interrumpida por causas genéticas o teratogénicas. La **disgenesia caudal (sirenomelia)** es un síndrome en el cual la formación de mesodermo es insuficiente en la región más caudal del embrión. Debido a que este mesodermo contribuye a la formación de las extremidades inferiores, el sistema urogenital (mesodermo intermedio) y vértebras lumbosacras, aparecen anomalías en estas estructuras. Los individuos afectados presentan un espectro variable de defectos que incluyen hipoplasia y fusión de los miembros inferiores, anomalías vertebrales, agenesia renal, ano imperforado y anomalías de los órganos genitales (fig. 4-13). En el ser humano la condición se asocia con diabetes materna y otras causas. En ratones, las anomalías de los genes *Brachyury (T)*, *Wnt* y *engrailed* (angrelado) producen un fenotipo similar.

Situs inversus es una condición en la que se produce una trasposición de la viscera en el tórax o en el abdomen. A pesar de la reversión de estos órganos, otras anomalías estructurales son muy poco frecuentes en estos individuos. Aproximadamente el 20% de los pacientes con *situs inversus* completo tienen además bronquiectasias y sinusitis crónica debido a cilias anormales (**síndrome de Kartagener**). De modo interesante, las cilias están

normalmente presentes sobre la superficie ventral del nódulo primitivo y podrían estar involucradas en la generación del patrón durante la gastrulación. Otras situaciones de lado predominante anormal son conocidas como **secuencias de lateralidad**. Los pacientes con estas condiciones no tienen *situs inversus* completo pero parece ser predominante la bilateralidad del lado izquierdo o derecho. El bazo refleja las diferencias; aquellos con bilateralidad del lado izquierdo tienen poliesplenia, aquellos con bilateralidad del lado derecho tienen asplenia o bazo hipoplásico. Pacientes con secuencias de lateralidad también probablemente tengan otras malformaciones, especialmente defectos cardíacos.

Tumores asociados con la gastrulación

En ocasiones, persisten restos de la línea primitiva en la región sacrococcígea. Estos grupos de células pluripotentes proliferan y forman tumores, denominados **teratomas sacrococcígeos**, que a menudo contienen tejidos derivados de las tres capas germinativas (fig. 4-14). Este tipo de tumor es el más común en recién nacidos y se presenta con una frecuencia de 1 por cada 37.000.

Desarrollo ulterior del trofoblasto

Hacia el comienzo de la tercera semana, el trofoblasto se caracteriza por las **vellosidades primarias**, formadas por un núcleo citotrofoblástico cubierto por una capa sincitial (figs. 3-6 y 4-15). En el curso del desarrollo ulterior las células mesodérmicas penetran en el núcleo de las vellosidades primarias y crecen en dirección de la decidua. La estructura recién formada es una **vellosidad secundaria** (fig. 4-15).

Hacia el final de la tercera semana, las células mesodérmicas de la parte central de la vellosidad comienzan a diferenciarse en células sanguíneas y en vasos sanguíneos de pequeño calibre, formando así el sistema capilar veloso (fig. 4-15). En esta etapa, la vellosidad

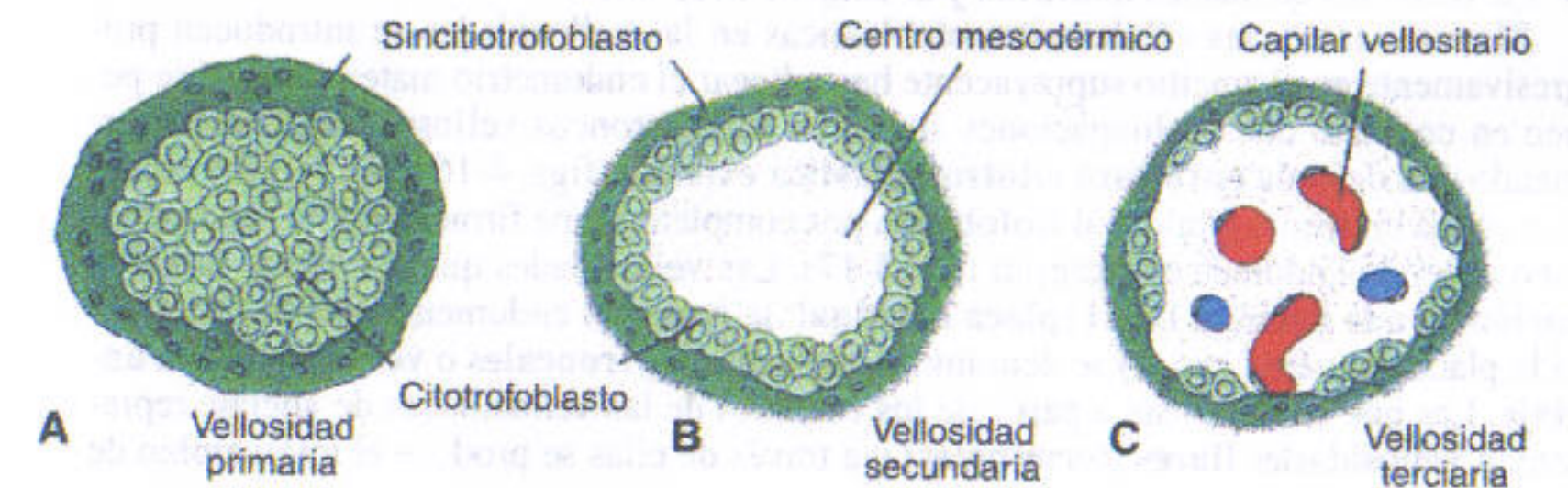


Fig. 4-15. Desarrollo de una vellosidad. A. Corte transversal de una vellosidad primaria, donde se ve el núcleo de las células citotrofoblásticas cubierto por una capa de sincitio. B. Corte transversal de una vellosidad secundaria con un núcleo de mesodermo cubierto por una sola capa de células citotrofoblásticas, la cual está revestida a su vez por el sincitio. C. El mesodermo de la vellosidad presenta algunos capilares y vénulas.

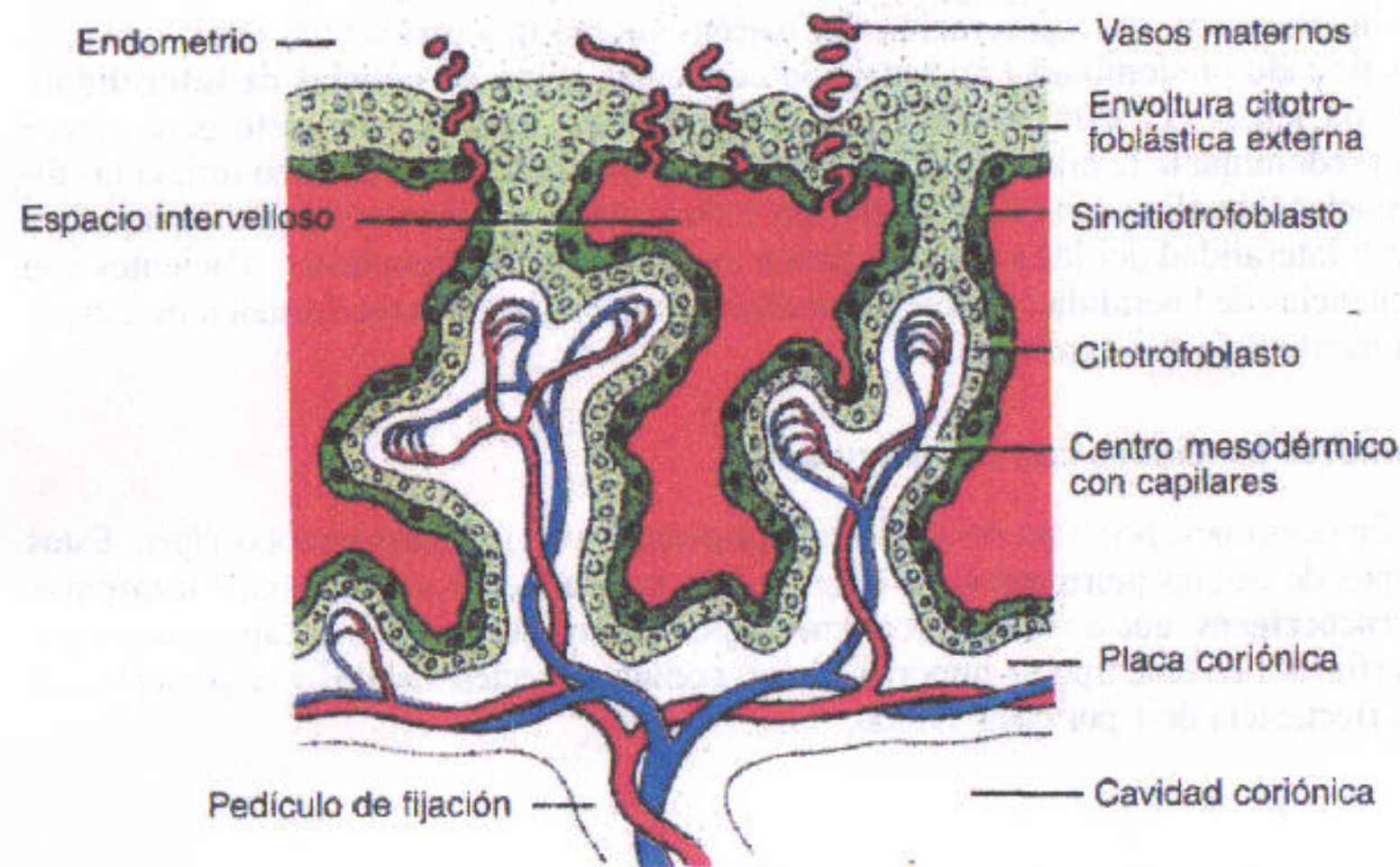


Fig. 4-16. Corte longitudinal de una vellosidad hacia el final de la tercera semana de desarrollo. Los vasos maternos penetran en la envoltura citotrofoblástica hasta llegar a los espacios intervelloso que rodean a las vellosidades. Los capilares en las vellosidades están en contacto con los vasos en la placa coriónica y en el pedículo de fijación, los cuales a su vez están comunicados con los vasos intraembrionarios.

se llama **vellosidad terciaria o vellosidad placentaria definitiva**. Los capilares en la vellosidad terciaria se ponen en contacto con los capilares que se desarrollan en el mesodermo de la lámina coriónica y en el pedículo de fijación (figs. 4-16 y 4-17). Estos vasos, a su vez, establecen contacto con el sistema circulatorio intraembrionario, conectando así la placenta y el embrión. En consecuencia, cuando el corazón comienza a latir en la cuarta semana de desarrollo, el sistema veloso está preparado para proporcionar al embrión propiamente dicho los elementos nutritivos y el oxígeno necesarios.

Mientras tanto, las células citotrofoblásticas en las vellosidades se introducen progresivamente en el sincitio suprayacente hasta llegar al endometrio materno. Aquí se ponen en contacto con prolongaciones similares de los troncos vellosos adyacentes, formando una delgada **envoltura citotrofoblástica externa** (figs. 4-16 y 4-17). Esta envoltura rodea en forma gradual al trofoblasto por completo y une firmemente el saco coriónico al tejido endometrial materno (fig. 4-17). Las vellosidades que van desde la **placa coriónica** a la **decidua basal (placa decidual)**: la parte del endometrio donde se formará la placenta; véase cap. 7) se denominan **vellosidades troncales o vellosidades de anclaje**. Las que se ramifican a partir de los costados de las vellosidades de anclaje representan **vellosidades libres (terminales)** y a través de ellas se produce el intercambio de nutrientes (fig. 4-18).

La cavidad coriónica, al mismo tiempo, se torna mucho más grande y hacia el decimoveno o vigésimo día el embrión está unido a su envoltura trofoblástica únicamente por el estrecho **pedículo de fijación** (fig. 4-17). Este pedículo más adelante forma parte del **cordón umbilical** que permite la comunicación entre la placenta y el embrión.

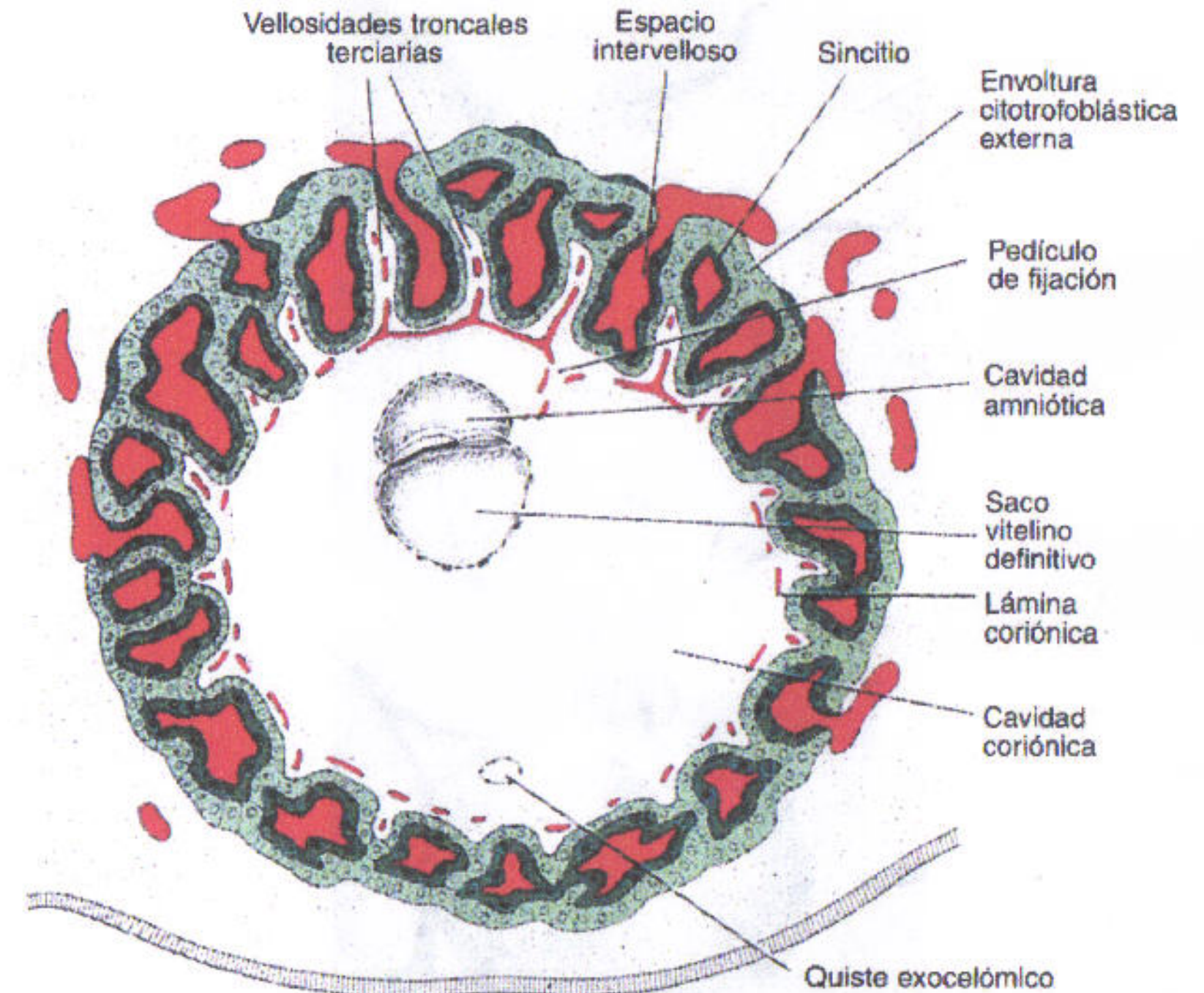


Fig. 4-17. Embrión presomita y el trofoblasto al final de la tercera semana. Los troncos de las vellosidades y secundarias y terciarias dan al trofoblasto un aspecto radial característico. Los espacios intervelloso se observan en todo el trofoblasto y están revestidos de sincitio. Las células citotrofoblásticas rodean por completo al trofoblasto y se hallan en contacto directo con el endometrio. El embrión está dentro de la cavidad coriónica, sostenido por el pedículo de fijación.

RESUMEN

El fenómeno más característico que tiene lugar durante la tercera semana es la **gastrulación**, que comienza con la aparición de la **línea primitiva** que, en su extremo cefálico, presenta el **nódulo primitivo**. En la región del nódulo y de la línea, las células **epiblasticas** se desplazan hacia el interior (se **invaginan**) para formar nuevas capas celulares: el **endodermo** y el **mesodermo**. En consecuencia, el epiblasto da origen a las tres **capas germinativas** del embrión. Las células de la **capa germinativa del mesodermo intraembrionario** emigran entre las otras dos capas germinativas hasta que establecen contacto con el mesodermo extraembrionario que recubre el saco vitelino y el amnios (figs. 4-3 y 4-4).

Las células **prenotocordales** en proceso de invaginación en la fosita primitiva se desplazan hacia adelante hasta llegar a la **placa precordial** (mesodermo precordial). Se intercalan entre las células del endodermo y forman la **placa notocordal** (fig. 4-4). A medida que avanza el desarrollo, esta placa se desprende del endodermo y se forma un cordón macizo, la **notocorda**. Constituye un eje en la línea media que servirá como base del esqueleto axial



Fig. 4-18. Las vellosidades de anclaje (SV) se extienden a partir de la placa coriónica (CP) hasta la placa basal (BP). Las vellosidades terminales (flechas) están representadas por ramificaciones delgadas que parten de las vellosidades de anclaje.

(fig. 4-4). Los extremos cefálico y caudal del embrión son establecidos cuando se forma la línea primitiva. De este modo, las células del extremo caudal del embrión en el **PMZ** secretan **activina**, una molécula tipo **TGF- β** que comienza la formación del nódulo. Otro miembro de la familia de genes de **TGF- β** , **nodal**, es luego activado e inicia y mantiene la integridad del nódulo y de la línea primitiva. **BMP-4** en presencia de **FGF** ventraliza al mesodermo durante la gastrulación, de modo tal que forma las láminas intermedia y lateral del mesodermo. **Cordinina**, **nogina**, y **folistatina** antagonizan la actividad de **BMP-4** y dorsalizan al mesodermo para formar la notocorda y somítomos en la región cefálica. La formación de estas estructuras en regiones más caudales es regulada por el gen **Brachyury (T)**. La asimetría izquierda-derecha es regulada por una cascada de genes, incluyendo **sonic hedgehog (Shh)**, cuyo producto está relegado en el lado izquierdo del nódulo debido a que el **receptor IIa de activina** se expresa en el lado derecho. La proteína **Shh** secretada activa a los genes **nodal** y **lefty**, que son expresados en la lámina del mesodermo lateral sobre el lado izquierdo y que de alguna manera regulan a otros genes para producir asimetría.

Las células epiblasticas que se mueven a través del nódulo y de la línea primitiva están predeterminadas por la posición a convertirse en un tipo específico de mesodermo y endodermo. De este modo es posible construir un mapa de destino de las células epiblasticas mostrando este patrón (fig. 4-11).

Hacia el término de la tercera semana, las tres **capas germinativas** básicas, que consisten en el **ectodermo**, **mesodermo** y **endodermo**, se establecen en la región cefálica, y el proceso continúa en las áreas más caudales del embrión para formar estas capas germinativas. La diferenciación de órganos y tejidos ha comenzado y se realiza en dirección cefalocaudal, tal como continúa la gastrulación.

Entretanto, el trofoblasto ha avanzado rápidamente en su desarrollo. Las **vellosidades primarias** han adquirido un núcleo mesenquimático en el cual, más tarde, se originarán pequeños capilares (fig. 4-17). Cuando estos capilares vellosos establecen contacto con los capilares de la lámina coriónica y el pedículo de fijación, el sistema velloso está preparado para suministrar al embrión los elementos nutritivos y el oxígeno que necesita (fig. 4-17).

PROBLEMAS A RESOLVER

1. Una mujer de 22 años consume gran cantidad de alcohol durante una fiesta y pierde la conciencia. Tres semanas después advierte la falta de su segundo período menstrual consecutivo y la prueba de embarazo resulta positiva. ¿Debe preocuparse por los efectos que podría tener sobre el niño aquel episodio de exceso de bebida?
2. En una ecografía se descubre una masa de gran volumen próxima al sacro, en un feto de sexo femenino de 28 semanas. ¿Cuál podría ser el origen de esta masa y qué tipo de tejido la formaría?
3. Durante un examen ecográfico se determinó que el feto presentaba las regiones facial y torácica bien desarrolladas, pero que las estructuras caudales mostraban anomalías. Faltaban los riñones, no se apreciaban las vértebras lumbares y sacras y los miembros inferiores estaban fusionados. ¿Qué proceso pudo haber estado alterado para que se produjeran estos defectos?
4. Un niño tiene polisplenia y posición anormal del corazón. ¿Cómo pueden estas dos anomalías relacionarse en el desarrollo y cuándo ellas pueden originarse? ¿Que otros defectos pueden estar presentes? ¿Qué genes pueden causar este evento y en qué momento de la embriogénesis puede iniciarse?

Lecturas sugeridas

- Augustine K, Liu ET, Sadler TW: Antisense attenuation of Wnt-1 and Wnt-3a expression in whole embryo culture reveals roles for these genes in craniofacial, spinal cord, and cardiac morphogenesis. *Dev Biol* 14:500, 1993.
- Beddington RSP: The origin of the foetal tissues during gastrulation in the rodent. In Johnson MH (ed): *Development in Mammals*. New York, Elsevier, 1983;99:1-32.
- Bellairs R: The primitive streak. *Anat Embryol* 174:1, 1986.
- De Robertis EM, Sasai Y: A common plan for dorsoventral patterning in *Bilateria*. *Nature* 380:37, 1996.
- Herrmann BG: Expression pattern of the brachyuria gene in whole mount TWis/TWis mutant embryos. *Development* 113:913, 1991.
- Holzgreve W, Flake AW, Langer JC: The fetus with sacrococcygeal teratoma. In Harrison MR, Gollus MS, Filly RA (eds): *The Unborn Patient. Prenatal Diagnosis and Treatment*. Philadelphia, WB Saunders, 1991.
- King BF, Mais JJ: Developmental changes in rhesus monkey placental villi and cell columns. *Anat Embryol* 165:361, 1982.
- Lowe LA, et al.: Conserved left-right asymmetry of nodal expression and alterations in murine situs inversus. *Nature* 381:158, 1996.

- Meno C, et al.: Left-right asymmetric expression of the *TGF- β* family member *leffy* in mouse embryos. *Nature* 381:151, 1996.
- O'Rahilly R: *Developmental Stages in Human Embryos. Part A. Embryos of the First Three Weeks (Stages One to Nine)*. Washington, DC, Carnegie Institution of Washington, 1973.
- Stott D, Kisbert A, Herrmann BG: Rescue of the tail defect of *Brachyury* mice. *Genes Dev* 7:197, 1993.
- Sulik KK, Lauder JM, Dehart DB: Brain malformations in prenatal mice following acute maternal ethanol administration. *Int J Dev Neurosci* 2:203, 1984.
- Tam PPL, Bedding RSP: The formation of mesodermal tissues in the mouse embryo during gastrulation and early organogenesis. *Development* 99:109, 1987.

5 Tercera a octava semana: el período embrionario

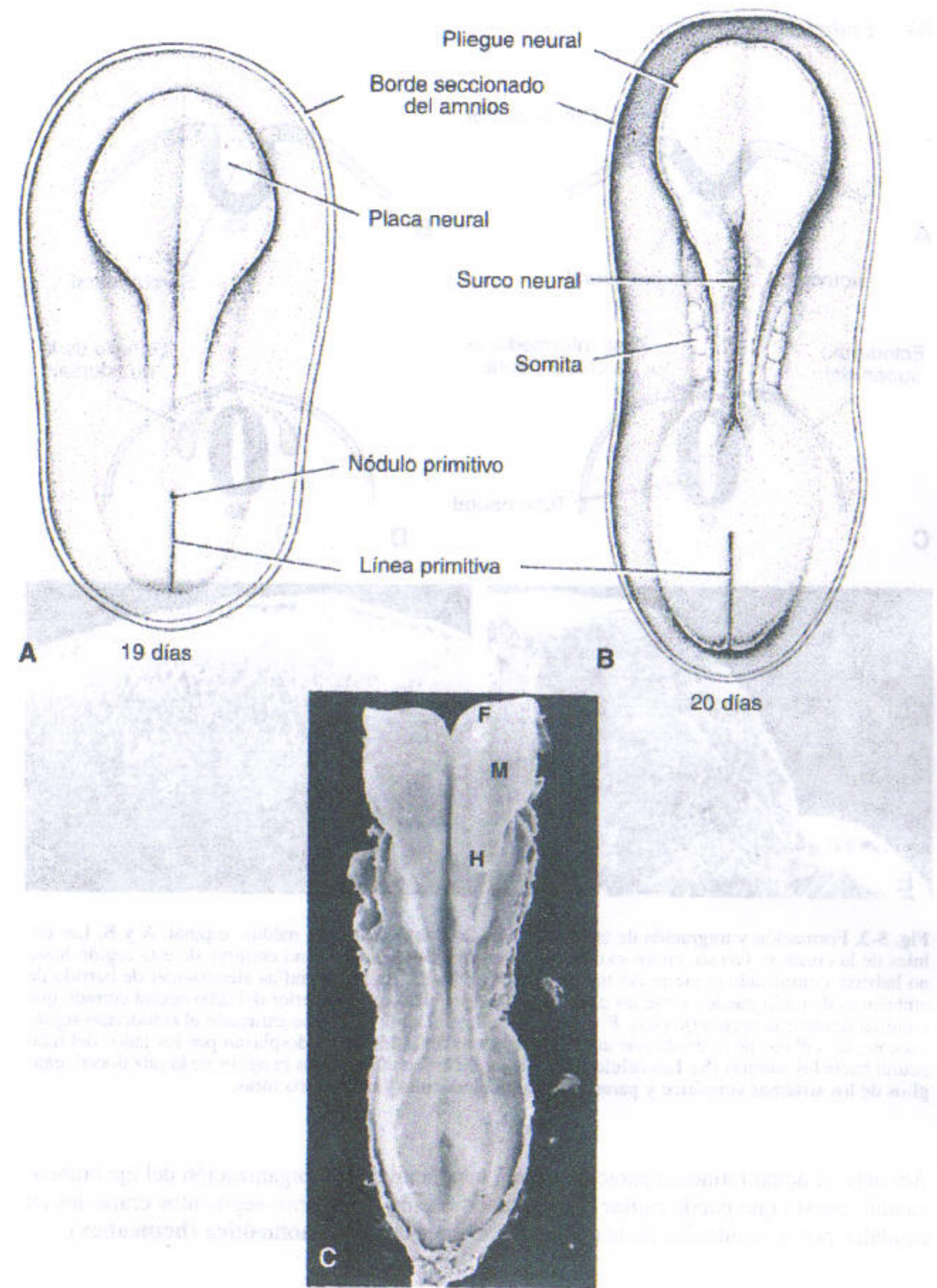
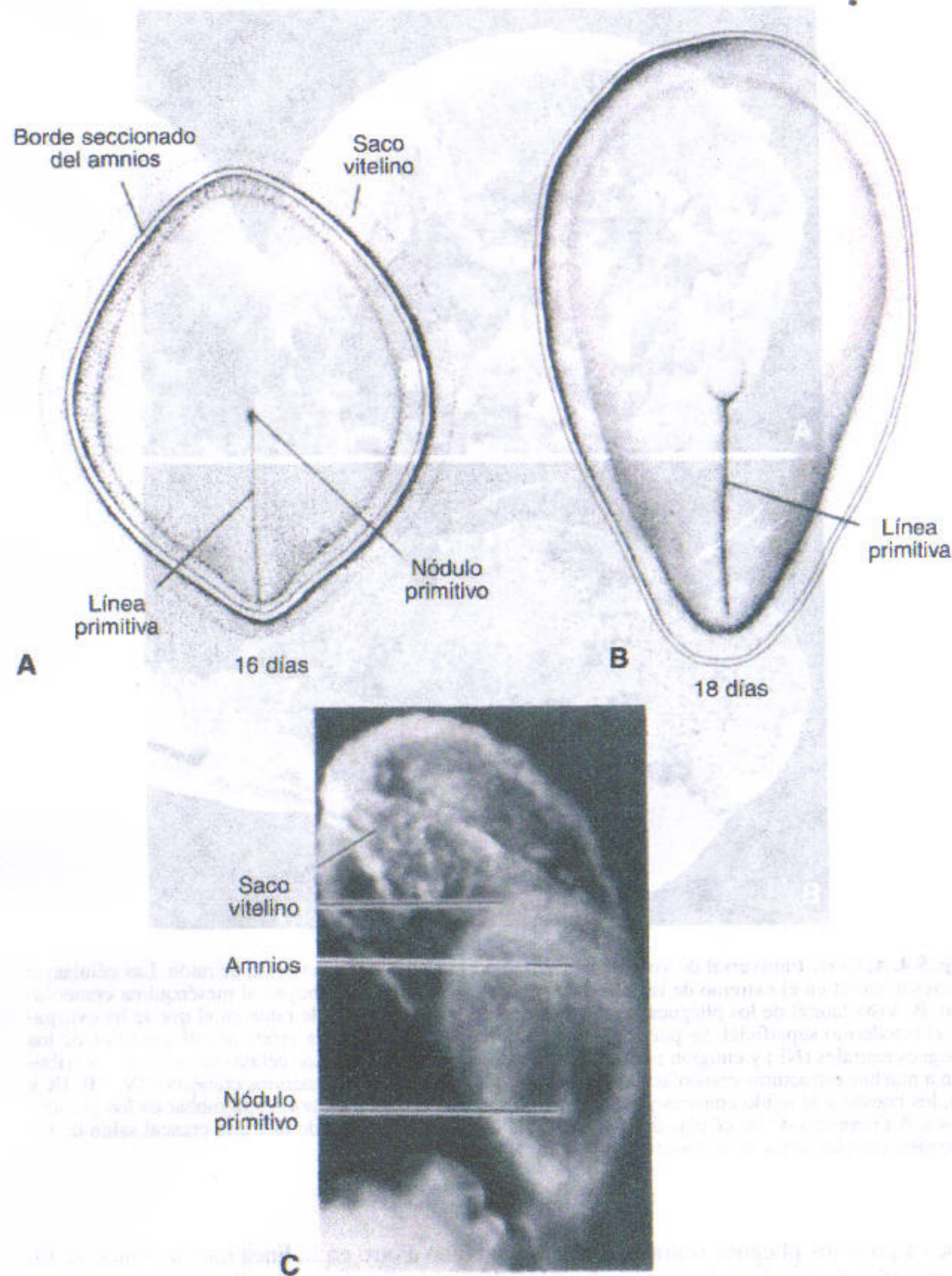
Durante la tercera a la octava semana de desarrollo, etapa denominada **período embrionario** o período de **organogénesis**, cada una de las tres hojas germinativas, **ectodermo**, **mesodermo** y **endodermo**, da origen a varios tejidos y órganos específicos. Hacia el final del período embrionario se han establecido los sistemas orgánicos principales y hacia el final del segundo mes hay formas reconocibles de los principales caracteres externos del cuerpo.

Derivados de la hoja germinativa ectodérmica

Cuando comienza la tercera semana de desarrollo, la hoja germinativa ectodérmica tiene forma de disco aplanado, algo más ancho en la región cefálica que en la caudal (fig. 5-1). Aparece la notocorda y el mesodermo precordial (placa precordial) e inducen al ectodermo que los recubre a aumentar de grosor y formar la **placa neural** (fig. 5-2). Las células de la placa componen el **neuroectodermo** y su inducción representa el fenómeno inicial del proceso de **neurulación**.

REGULACIÓN MOLECULAR DE LA INDUCCIÓN NEURAL

Al bloquear la actividad de **BMP-4**, un miembro de la familia **TGF- β** responsable de la ventralización del ectodermo y del mesodermo, causa inducción de la placa neural. De este modo, ante la presencia de BMP-4, que actúa en el mesodermo y el ectodermo durante la gastrulación del embrión, el ectodermo se convierte en epidermis y el mesodermo forma el mesodermo intermedio y el mesodermo de la lámina lateral (mesodermo lateral). Si BMP-4 está ausente o inactivado, el ectodermo adquiere identidad neural. La secreción de otras tres moléculas, **nogina**, **cordina** y **folistatina**, inactiva esta proteína. Estas tres proteínas están presentes en el organizador (nódulo primitivo), la notocorda y el mesodermo precordial. Ellas neuralizan al ectodermo y provocan que el mesodermo se transforme en notocorda y mesodermo paraxial (dorsalización del mesodermo). Sin embargo, estos inductores neurales inducen solamente tejidos del cerebro anterior y medio. La inducción de estructuras caudales de la placa neural (cerebro posterior y médula espinal) requiere de dos proteínas de secreción, **Wnt-3a** y **FGF** (factor de crecimiento fibroblástico).



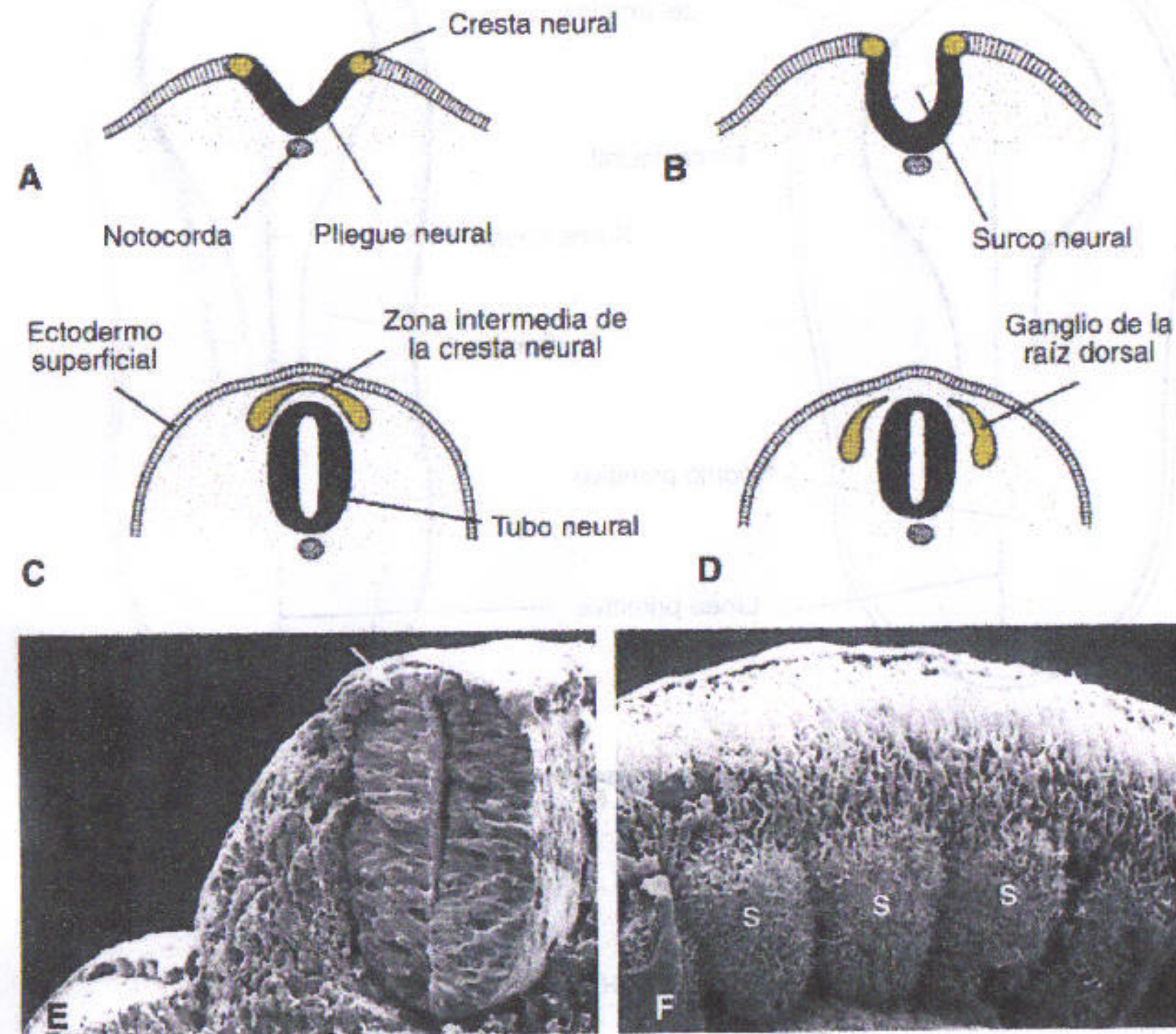


Fig. 5-3. Formación y migración de las células de la cresta neural en la médula espinal. **A y B.** Las células de la cresta se forman en los extremos de los pliegues neurales y no emigran de esta región hasta no haberse completado el cierre del tubo neural (**C y D**). **E.** En micrografías electrónicas de barrido de embriones de ratón pueden verse las células de la cresta en la parte superior del tubo neural cerrado que emigran desde esta región (*flecha*). **F.** En una vista lateral en la que se ha extirpado el ectodermo suprayacente, las células de la cresta que adquieren aspecto fibroblástico se desplazan por los lados del tubo neural hacia los somitas (S). Las células de la cresta del tronco forman los ganglios de la raíz dorsal, ganglios de los sistemas simpático y parasimpático, melanocitos y otras estructuras.

Además, el ácido retinoico parece jugar un papel clave en la organización del eje craneo-caudal, puesto que puede causar una reespecificación de algunos segmentos craneales en caudales por la regulación de la expresión de **genes de caja homeótica (homeobox)**.

NEURULACIÓN

Una vez que se produce la inducción, la lámina alargada, en forma de zapatilla, la placa neural, se extiende gradualmente hacia la línea primitiva (fig. 5-2B y C). Al finalizar la tercera semana, los bordes laterales de la placa neural se elevan y forman los **pliegues neurales**, y la porción media deprimida constituye el **surco neural** (figs. 5-2, 5-3A, B y 5-4).

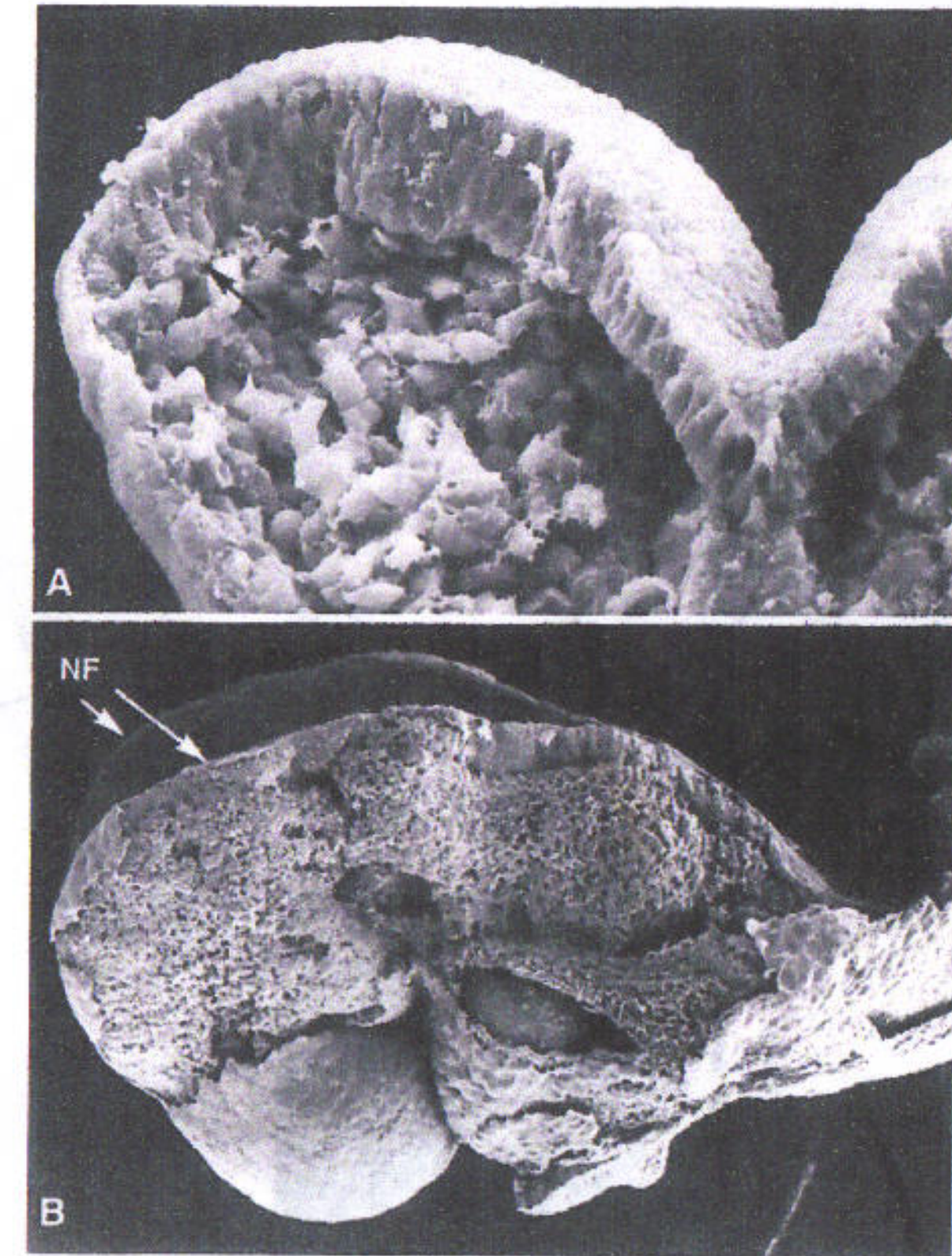


Fig. 5-4. **A.** Corte transversal de los pliegues neurales craneales de un embrión de ratón. Las células de la cresta neural en el extremo de los pliegues (*flecha*) emigran y contribuyen al mesénquima craneofacial. **B.** Vista lateral de los pliegues neurales craneales de un embrión de ratón en el que se ha extirpado el ectodermo superficial. Se pueden observar numerosas células de la cresta neural que salen de los pliegues neurales (NF) y emigran por debajo del ectodermo extirpado. Las células de la cresta contribuyen a muchas estructuras craneofaciales, incluyendo los ganglios de los nervios craneales (V, VII, IX y X), los huesos y el tejido conectivo de la cara y el cráneo, y el tabique aorticopulmonar en los grandes vasos. A diferencia de las células de la cresta de la médula espinal, las de la cresta craneal salen de los pliegues neurales antes de fusionarse.

Poco a poco los pliegues neurales se aproximan uno a otro en la línea media, donde se fusionan (fig. 5-3C). Esta fusión comienza en la región del futuro cuello (quinto somita) y avanza hacia la cabeza y hacia la cola (figs. 5-5 y 5-6). El resultado es la formación del **tubo neural**. Hasta que se completa la fusión, en los extremos cefálico y caudal del embrión el tubo queda en comunicación con la cavidad amniótica por medio de los **neuroporos craneal y caudal**, respectivamente (figs. 5-5, 5-6A y 5-7). El neuroporo craneal se cierra aproximadamente en el día 25 (período de 18 a 20 somitas), mientras que el neuroporo posterior o caudal lo hace en el día 27 (estado de 25 somitas). El proceso de neurulación se ha

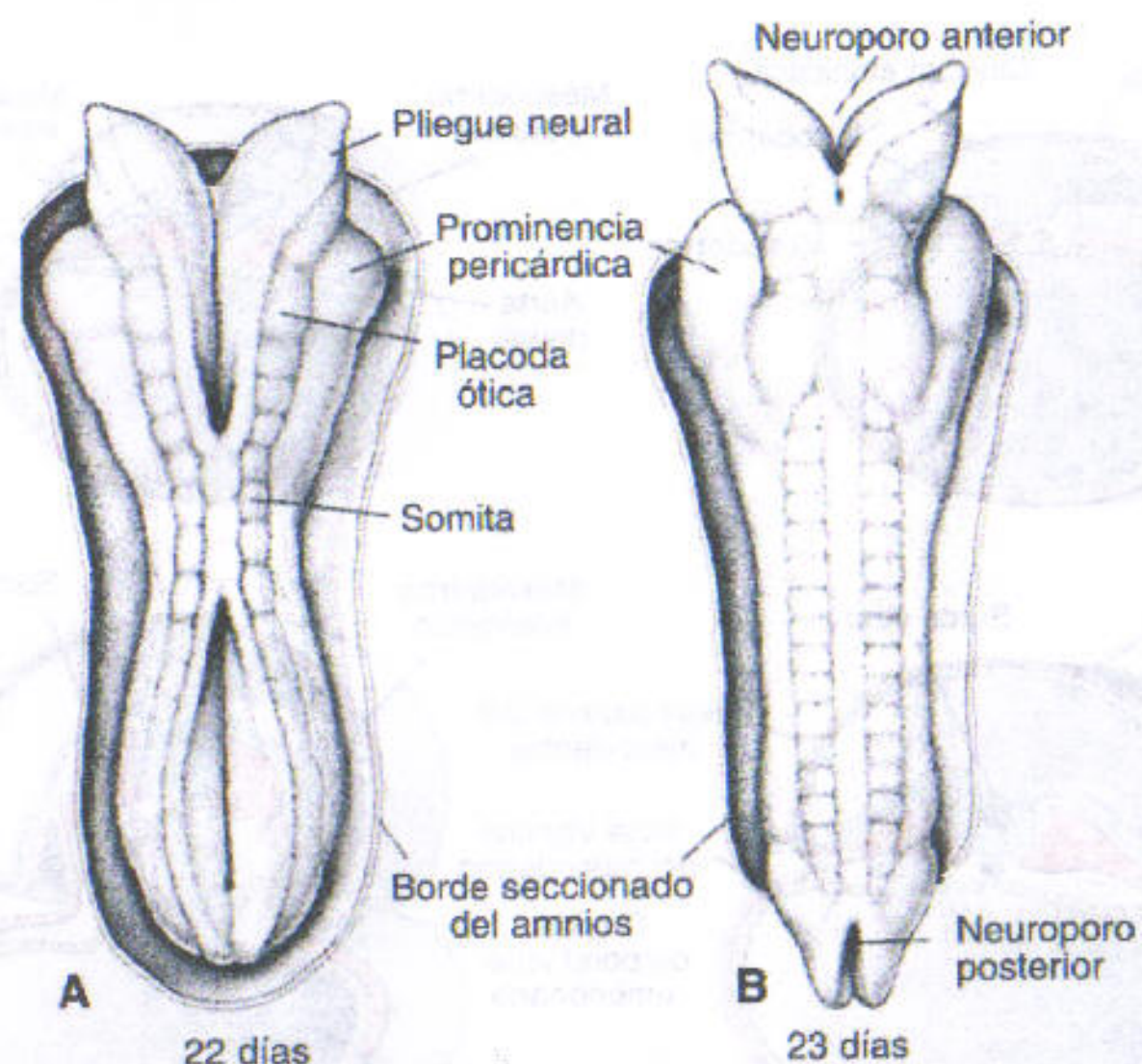


Fig. 5-5. A. Vista dorsal de un embrión humano de 22 días, aproximadamente. A cada lado del tubo neural se aprecian 7 somitas. B. Embrión humano de 23 días, aproximadamente, visto por su cara dorsal. Obsérvese el abultamiento pericárdico a cada lado de la línea media en la porción cefálica del embrión.

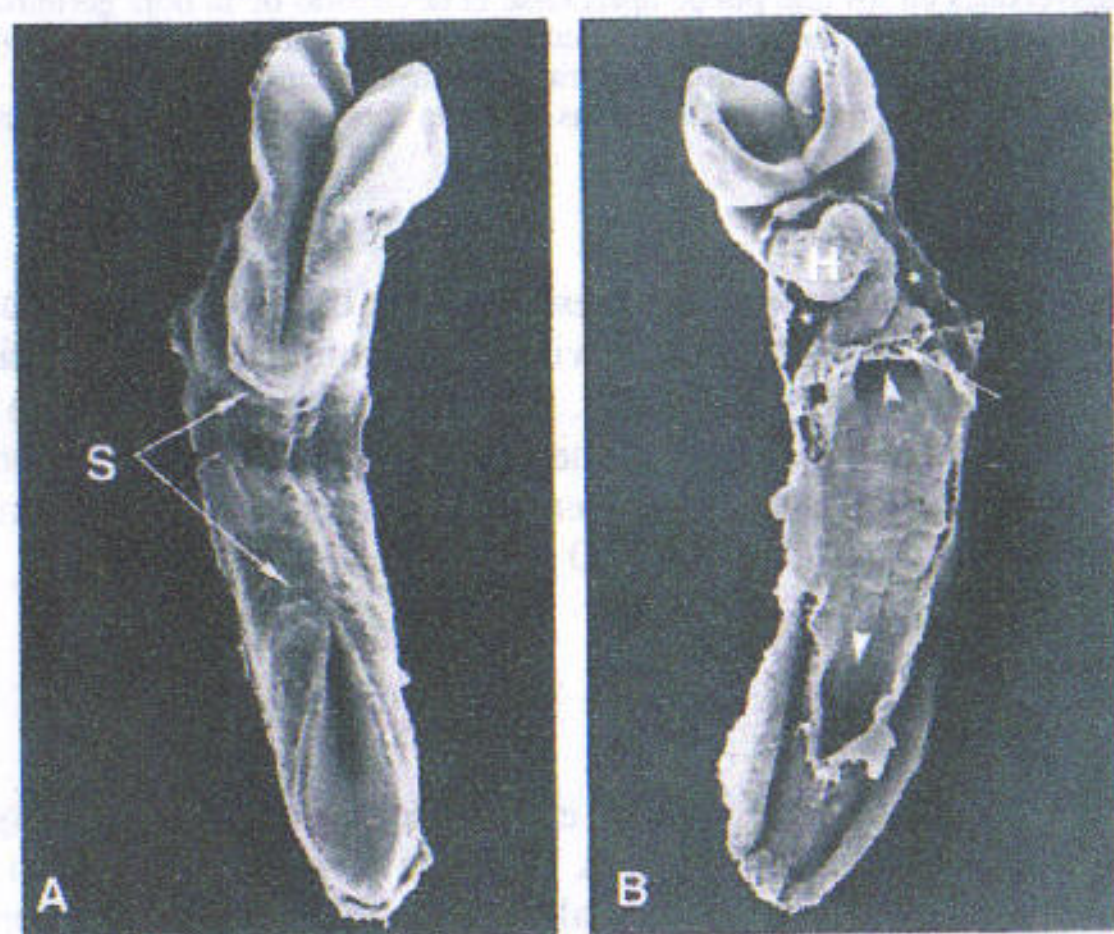


Fig. 5-6. Vista dorsal (A) y ventral (B) de un embrión de ratón (correspondiente a un embrión humano de 22 días aproximadamente). A. El surco neural se está cerrando en dirección cefálica y caudal, y se halla franqueado por pares de somitas (S). B. El mismo embrión mostrando la formación del tubo intestinal con los portales intestinales anterior y posterior (puntas de flecha), el corazón (H) en la cavidad pericárdica (asterisco) y el septum transversum (flecha) que representa el primordio del diafragma (véase cap. 11). Los pliegues neurales se mantienen abiertos dejando al descubierto las regiones del cerebro anterior y del cerebro medio.

Cuadro 5-1. Derivados de las crestas neurales

Tejido conectivo y huesos de la cara y el cráneo.
Ganglios nerviosos craneales (véase cuadro 19-2)
Células C de la glándula tiroides
Tabique troncoconal del corazón
Odontoblastos
Dermis en la cara y en el cuello
Ganglios espinales (ganglio de la raíz dorsal)
Cadena simpática y ganglios preaórticos
Ganglios parasimpáticos del tracto gastrointestinal
Médula suprarrenal
Células de Schwann
Células gliales
Piamadre y aracnoides (leptomeninges)
Melanocitos

completado y el sistema nervioso central está representado por una estructura tubular cerrada con una porción caudal estrecha, la **médula espinal** y una porción cefálica mucho más ancha caracterizada por varias dilataciones, las **vesículas cerebrales** (véase cap. 19).

A medida que los pliegues neurales se elevan y fusionan, las células del borde lateral o cresta del neuroectodermo comienzan a disociarse de las que se encuentran en su vecindad. Esta población celular, la **cresta neural** (figs. 5-3 y 5-4), a su salida del neuroectodermo experimenta una transición de epitelial a mesenquimática para penetrar en el mesodermo subyacente por migración activa y desplazamiento. (**Mesodermo** se refiere a las células derivadas del epiblasto y de los tejidos extraembrionarios. **Mesénquima** es el tejido conectivo embrionario laxo, cualquiera que sea su origen.) Las células de la cresta dan origen entonces a una serie heterogénea de tejidos, como los indicados en el cuadro 5-1.

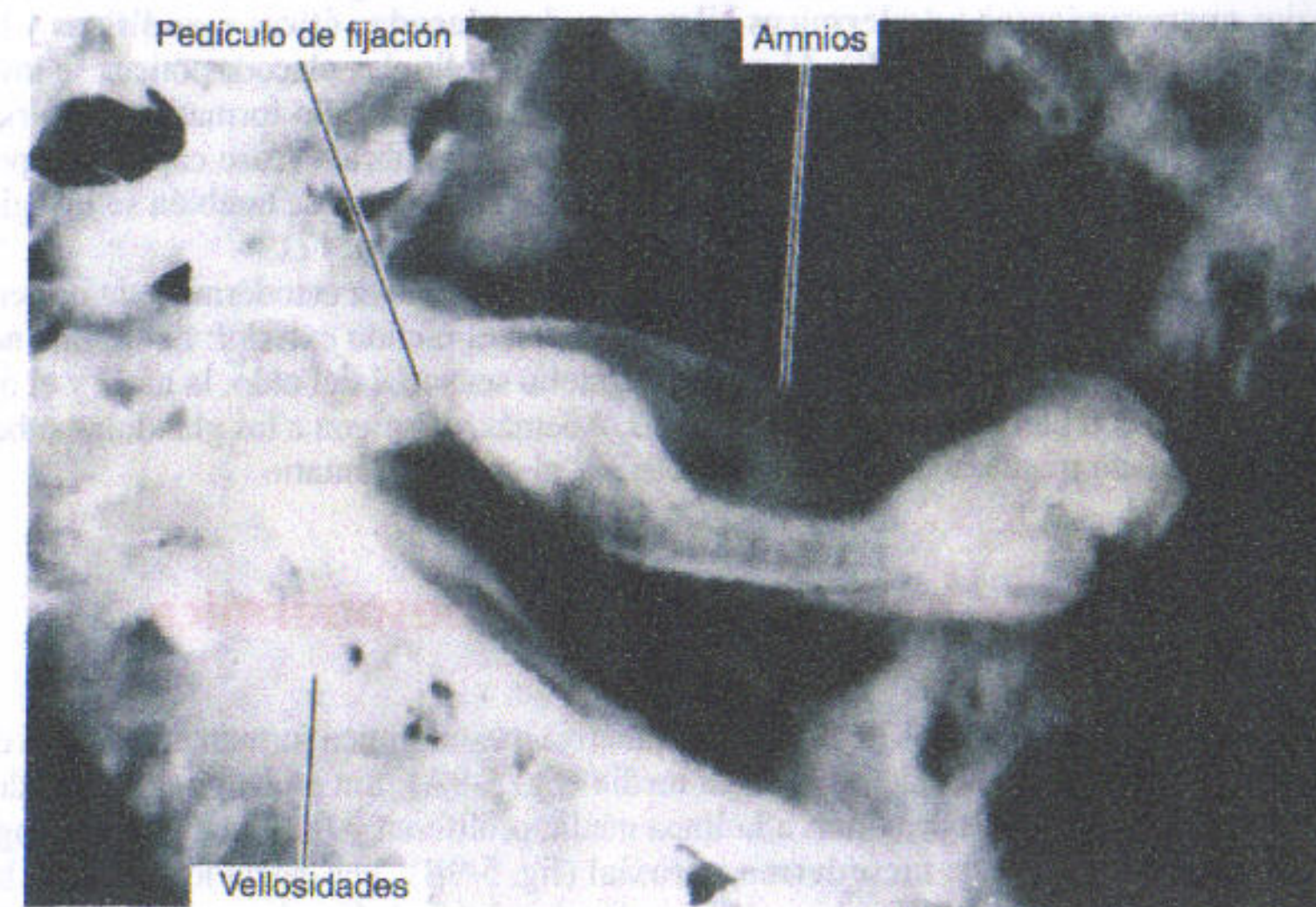


Fig. 5-7. Embrión de 12 a 13 somitas (aproximadamente 23 días). El embrión dentro del saco amniótico está unido al corion por el pedículo de fijación. Nótese que las vellosidades coriónicas están bien desarrolladas.

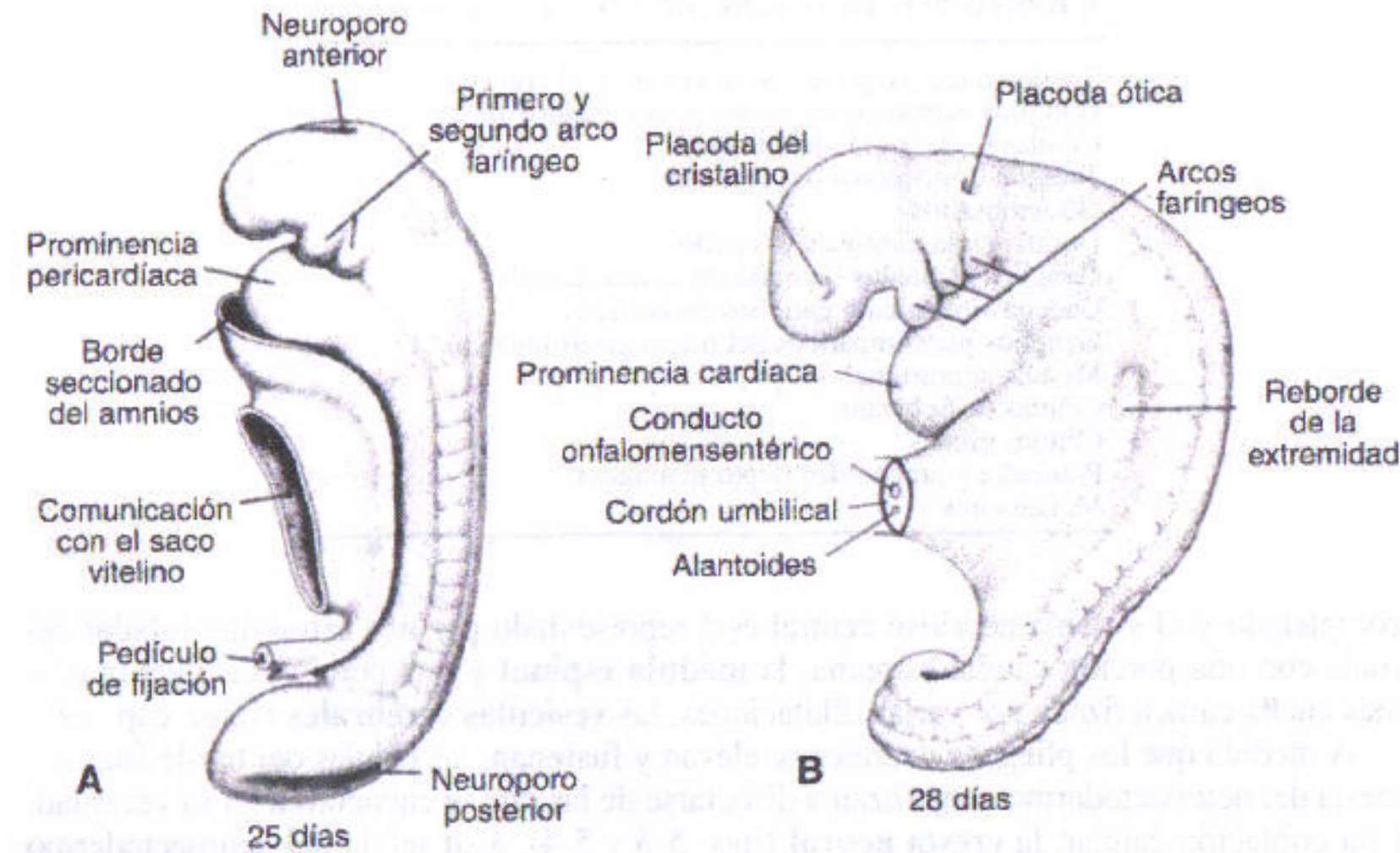


Fig. 5-8. A. Vista lateral de un embrión de 14 somitas (25 días, aproximadamente). Obsérvese el área pericardiaca prominente y el primero y segundo arcos faríngeos. B. Lado izquierdo de un embrión de 25 somitas, de aproximadamente 28 días de edad. Se advierten los tres primeros arcos faríngeos y las placodas ótica y del cristalino.

Cuando el tubo neural se ha cerrado, se tornan visibles en la región cefálica del embrión otros dos **engrosamientos ectodérmicos** bilaterales, las **placodas óticas o auditivas** y las **placodas del cristalino** (fig. 5-8B). Al continuar el desarrollo, las placodas óticas se invaginan y forman las **vesículas óticas o auditivas**, que en su desarrollo formarán las estructuras necesarias para la audición y el mantenimiento del equilibrio (véase cap. 16). Aproximadamente al mismo tiempo aparece la **placoda del cristalino**, que también se invagina y durante la quinta semana forma el **cristalino** del ojo (véase cap. 17).

En términos generales, podemos decir que la capa germinativa ectodérmica da origen a los órganos y estructuras que mantienen el contacto con el mundo exterior: a) sistema nervioso central; b) sistema nervioso periférico; c) epitelio sensorial del oído, la nariz y el ojo, y d) epidermis, con inclusión del pelo y las uñas. Además, da origen a las glándulas subcutáneas, la glándula mamaria, la glándula hipófisis y el esmalte dentario.

Derivados de la hoja germinativa mesodérmica

En un comienzo, las células de la hoja germinativa mesodérmica forman una lámina delgada de tejido laxo a cada lado de la línea media (fig. 5-9A). Sin embargo, hacia el decimoséptimo día, las células próximas a la línea media proliferan y forman una placa engrosada de tejido, denominada **mesodermo paraxial** (fig. 5-9B). Más hacia los lados, la hoja mesodérmica sigue siendo delgada y se llama **lámina lateral**. Con la aparición y coalescencia de cavidades intercelulares en la lámina lateral, el tejido queda dividido en dos hojas (fig. 5-9B y C): a) una capa continua con el mesodermo que recubre al amnios, y que

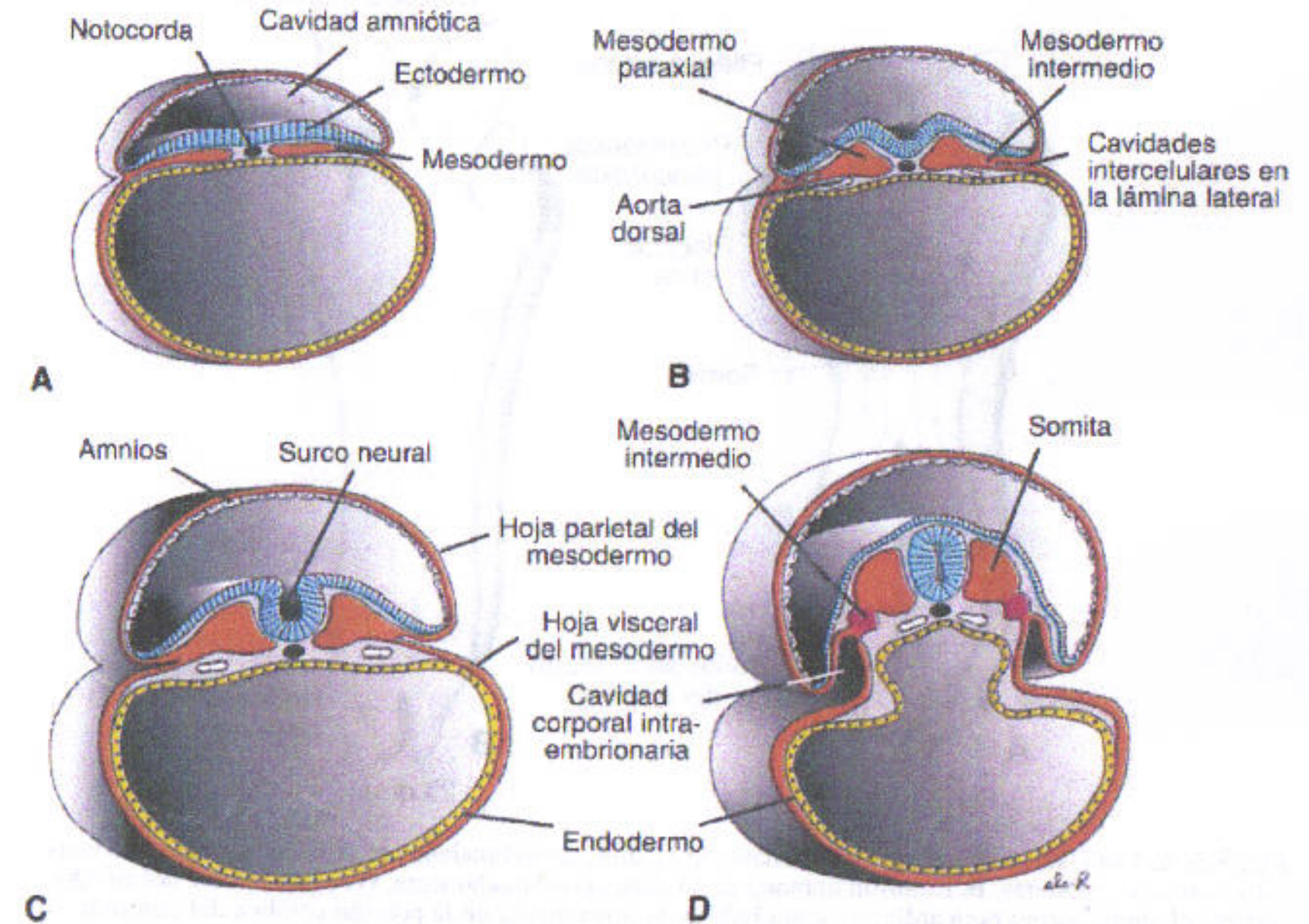


Fig. 5-9. Cortes transversales en los que puede apreciarse el desarrollo de la hoja germinativa mesodérmica. A. Día diecisiete. B. Día diecinueve. C. Día veinte. D. Día veintuno. La delgada hoja mesodérmica da origen al mesodermo paraxial (los futuros somitas), el mesodermo intermedio (las futuras unidades excretoras) y la lámina lateral, que se separa en las hojas de mesodermo parietal y visceral que revisten la cavidad celómica intraembrionaria.

se denomina **hoja somática o parietal del mesodermo**, y b) una capa continua con el mesodermo que se encuentra cubriendo al saco vitelino, denominada **hoja esplácnica o visceral del mesodermo** (figs. 5-9C y D y 5-10). Estas dos capas juntas revisten una cavidad neoformada, la **cavidad intraembrionaria**, que a cada lado del embrión se continúa con la cavidad extraembrionaria. El **mesodermo intermedio** está entre el mesodermo paraxial y la lámina lateral del mesodermo (figs. 5-9B, D y 5-10).

MESODERMO PARAXIAL

Hacia el comienzo de la tercera semana el mesodermo paraxial está organizado en segmentos. Estos segmentos, o **somitómeros**, aparecen primero en la región cefálica del embrión y su formación sigue en sentido cefalocaudal. Cada somitómero consiste en células mesodérmicas dispuestas en remolinos concéntricos alrededor del centro de la unidad. En la región cefálica, las somitómeras se organizan en asociación con la placa neural segmentada en **neurómeras** y dan origen a la mayor parte del mesénquima cefálico (véase cap. 15). A partir de la región occipital, en dirección caudal, las somitómeras se organizan en somitas. El primer par de somitas aparece en la región cervical del embrión, aproximadamente en el vigésimo día de desarrollo, y desde este sitio se forman nuevos

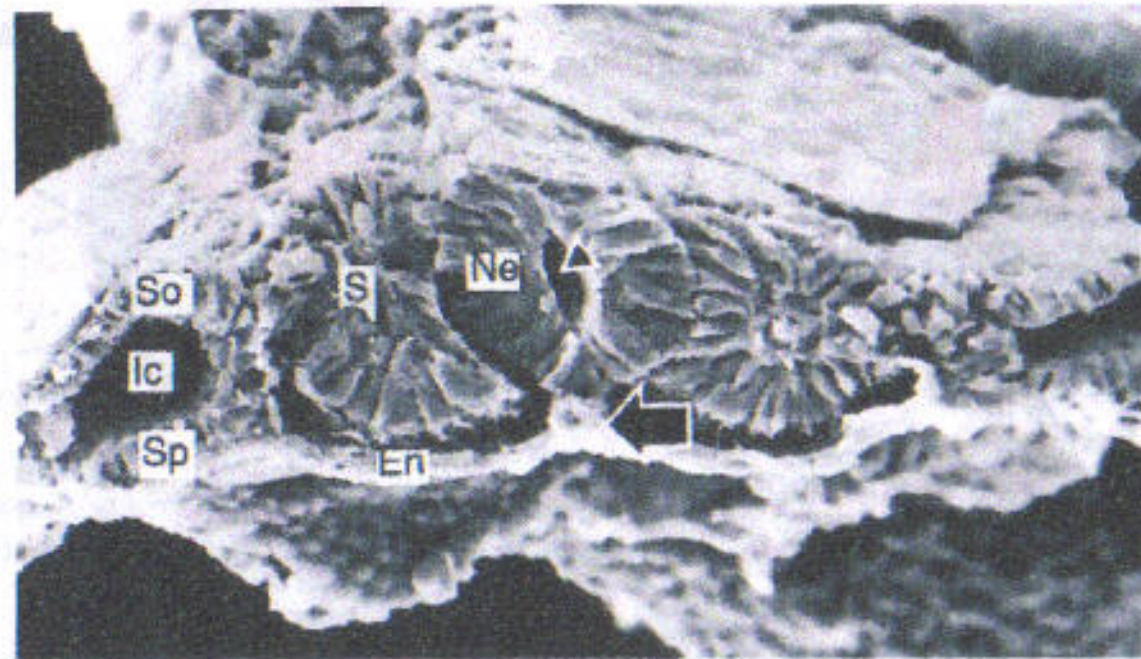


Fig. 5-10. Cortes transversales a través de la región de los somitas cervicales de embriones de ratón (correspondientes a embriones humanos de 21 días, aproximadamente), vistos con el microscopio electrónico de barrido. Notocorda (flecha); canal neural (punta de flecha); endodermo (En); celoma intraembrionario (Ic); neuroectodermo (Ne); somita (S); mesodermo somático (So); mesodermo esplácnico (Sp).

somitas en dirección cefalocaudal, más o menos tres pares por día, hasta que al final de la quinta semana se encuentran de 42 a 44 pares (figs. 5-3, 5-5 y 5-8). Los pares de somitas son: 4 occipitales, 8 cervicales, 12 torácicos, 5 lumbares, 5 sacros y de 8 a 10 coccígeos. Más tarde desaparecen el primer somita occipital y los últimos 5 a 7 coccígeos, mientras que el resto de los somitas constituye el esqueleto axial (véase cap. 8). Durante esta etapa del desarrollo se expresa la edad del embrión según el número de somitas. En el cuadro 5-2 puede verse la edad aproximada del embrión en relación con el número de somitas.

Hacia el comienzo de la cuarta semana, las células que forman las paredes ventral y medial del somita pierden su organización compacta, se tornan polimorfas y cambian de posición para rodear la notocorda (fig. 5-11A y B). Estas células, que en conjunto reciben el nombre de **esclerotoma**, forman un tejido laxo denominado **mesénquima**. Ellas van a rodear la médula espinal y la notocorda para formar la columna vertebral (véase cap. 8). Las células de la porción dorsolateral del somita también migran como precursoras de la musculatura del miembro y de la pared corporal (fig. 5-11B). Después de la migración de estas

Cuadro 5-2. Número de somitas en relación con la edad aproximada en días

Edad aproximada (días)	Nº de somitas
20	1-4
21	4-7
22	7-10
23	10-13
24	13-17
25	17-20
26	20-23
27	23-26
28	26-29
30	34-35

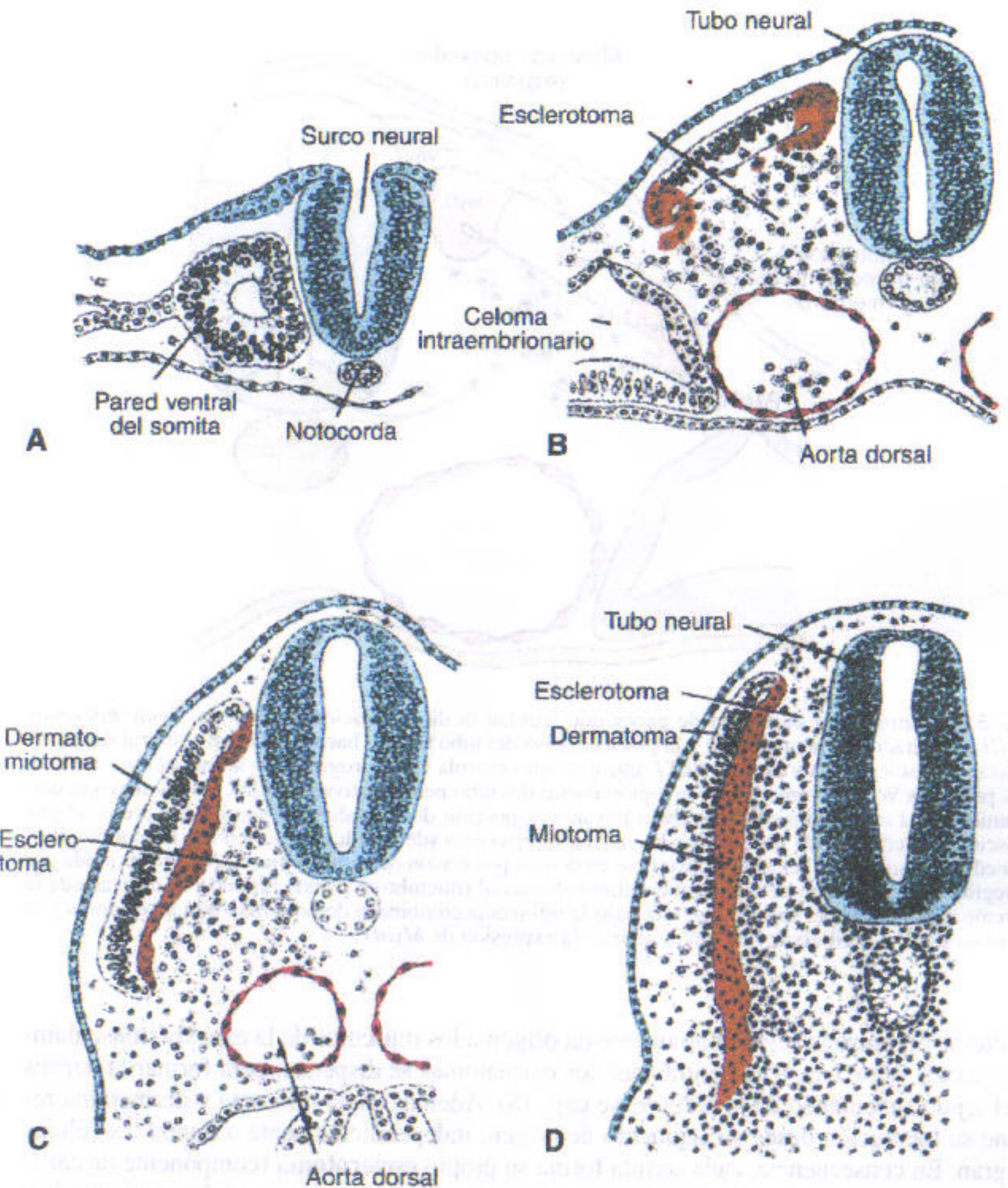


Fig. 5-11. Diferentes estados en el desarrollo de un somita. **A.** Las células mesodérmicas están dispuestas alrededor de una pequeña cavidad. **B.** Las células de las paredes ventral y medial del somita pierden la disposición epitelial y emigran en dirección de la notocorda. Estas células en conjunto constituyen el esclerotoma. Las células de la porción dorsolateral del somita emigran como precursoras de la musculatura del miembro y de la pared corporal. Las células dorsomediales emigran cerca del remanente de epitelio dorsal del somita para formar el miotoma. **C.** Las células que están formando el miotoma continúan extendiéndose cerca del epitelio dorsal. **D.** Después de que el miotoma se extiende en dirección ventral, las células del dermatoma pierden su aspecto epitelial y se extienden por debajo del ectodermo suprayacente para formar la dermis.

células musculares y de las células del esclerotoma, células de la porción dorsomedial del somita proliferan y migran hacia el lado ventral del remanente del epitelio dorsal del somita para formar una nueva capa, el miotoma (5-11B y C). El epitelio dorsal restante forma el dermatoma, y estas capas juntas constituyen el dermatomiotoma (fig. 5-11C). Cada

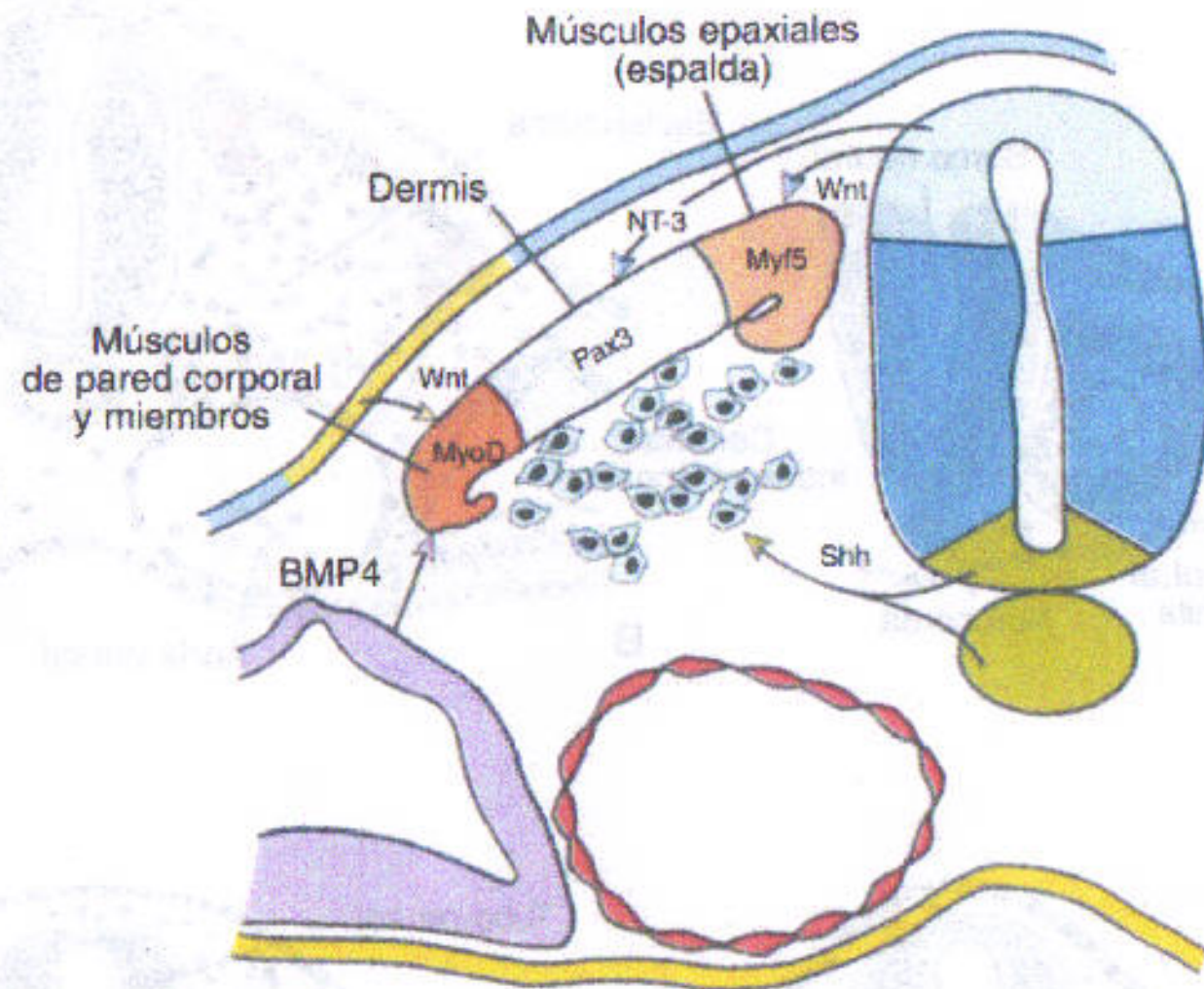


Fig. 5-12. Patrones de expresión de genes que regulan la diferenciación del somita. *Sonic hedgehog* (*SHH*), secretado por la notocorda y la placa del piso del tubo neural, hace que la parte ventral del somita forme el esclerotoma y exprese *PAX1*, que a su vez controla la condrogénesis y la formación vertebral. Las proteínas Wnt provenientes de la región dorsal del tubo neural activan a *PAX3*, que demarca al dermatotoma. Las proteínas Wnt también llevan a la porción dorsomedial del somita a expresar el gen específico del músculo *Myf5* para formar los músculos epaxiales (de la columna vertebral). La porción dorsomedial del somita es llevada a convertirse en dermis por acción de *neurotrofina 3* (*NT-3*) expresada por la región dorsal del tubo neural. La musculatura hypaxial (miembro y pared corporal), es derivada de la porción dorsolateral del somita, que está bajo la influencia combinada de proteínas Wnt activadoras y la proteína BMP-4 inhibidora, que juntas activan la expresión de *MyoD*.

miotoma organizado segmentariamente da origen a los músculos de la espalda (musculatura epaxial; véase cap. 9), mientras que los dermatomas se dispersan para formar la dermis y el tejido subcutáneo de la piel (véase cap. 18). Además, cada miotoma y dermatoma recibe su inervación desde su segmento de origen, independientemente a donde las células migran. En consecuencia, cada somita forma su propio **esclerotoma** (componente de cartílago y hueso), su propio **miotoma** (que proporciona el componente muscular segmentario), y su propio **dermatoma**, el componente segmentario de la piel. Cada miotoma y cada dermatoma tienen también su propio componente nervioso segmentario.

Regulación molecular de la diferenciación del somita

Las señales para la diferenciación del somita se originan desde las estructuras que lo rodean, incluyendo la notocorda, el tubo neural, la epidermis, y la lámina lateral del mesodermo (fig. 5-12). La proteína de secreción, producto del gen *Sonic hedgehog* (*Shh*), producido por la notocorda y la placa del piso del tubo neural, inducen a la porción ventromedial del somita a convertirse en esclerotoma. Una vez inducido, las células del esclerotoma expresan el factor de transcripción *PAX1*, que inicia la cascada de genes que participan en la formación de cartílago y hueso de la vértebra. La expresión de *PAX3*, regulada por las

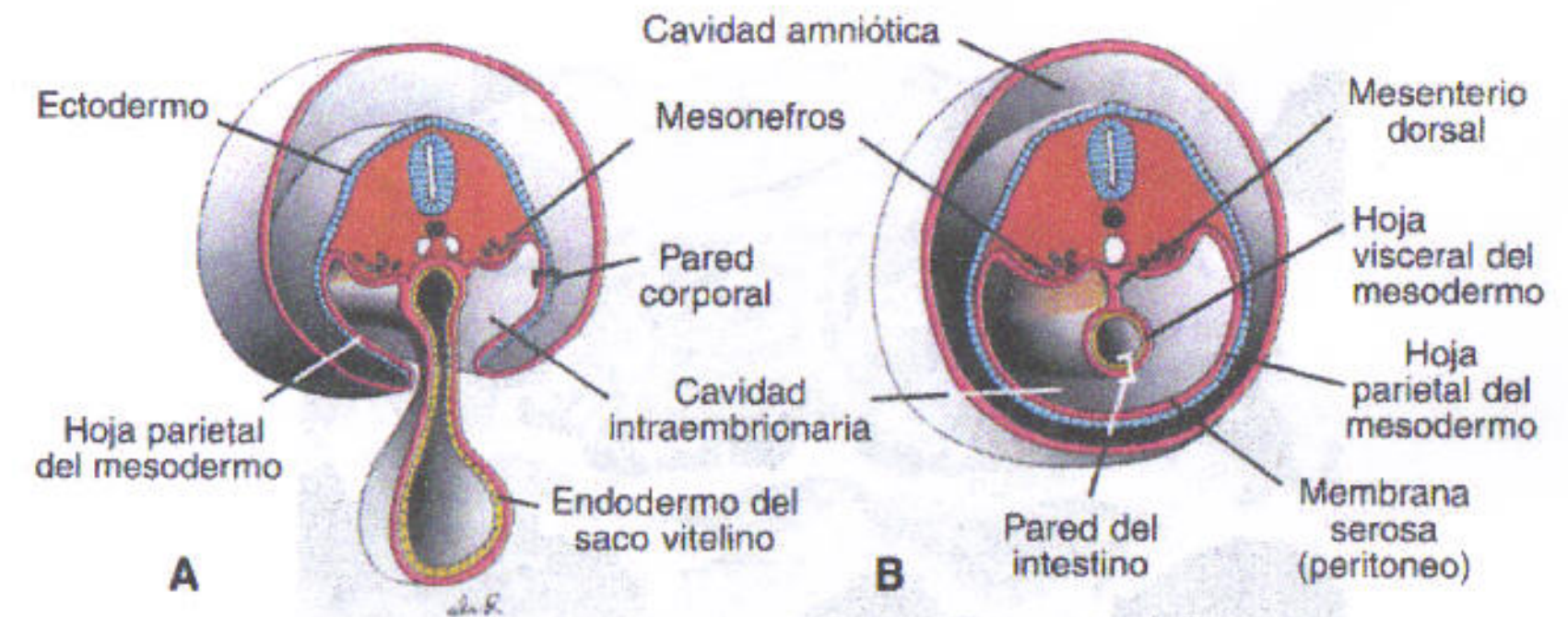


Fig. 5-13. A. Corte transversal de un embrión de 21 días a través de la región del mesonefros, en el que se observan las hojas parietal y visceral del mesodermo. Las cavidades intraembrionarias comunican con la cavidad extraembrionaria (cavidad coriónica). B. Corte del embrión al final de la cuarta semana. El mesodermo parietal y el ectodermo que lo cubre forman las paredes ventral y lateral del cuerpo. Obsérvese la membrana peritoneal (serosa).

proteínas **Wnt** producidas por la porción dorsal del tubo neural, especifica la región del dermatotoma del somita. Las proteínas Wnt secretadas por la porción del tubo neural tienen también como blanco la porción dorsomedial del somita, provocando que éste inicie la expresión del gen específico del músculo *Myf5* y se transforme en musculatura epaxial. La interacción entre la proteína inhibidora **BMP-4** (y probablemente **FGFs**) secretada desde la lámina lateral del mesodermo y productos de la activación de **Wnt** secretados desde la epidermis, dirigen a la porción dorsolateral del somita a expresar otro gen específico del músculo, *MyoD*, para formar los músculos del miembro y de la pared corporal. La porción media del epitelio dorsal del somita es dirigida por **neurotrofina 3** (*NT-3*), secretada por la región dorsal del tubo neural, para formar la dermis.

MESODERMO INTERMEDIO

El mesodermo intermedio, que conecta temporariamente el mesodermo paraxial con el mesodermo lateral (figs. 5-9D y 5-10), se diferencia en estructuras urogenitales. En las regiones cervical y torácica superior forma cúmulos celulares de disposición segmentaria (los futuros **nefrotomas**), mientras que en dirección más caudal produce una masa no segmentada de tejido, el **cordón nefrógeno**. Unidades excretorias del sistema urinario y de la gónada se desarrollan desde este mesodermo intermedio en parte segmentado y en parte no (véase cap. 14).

LÁMINA LATERAL DEL MESODERMO

La **lámina lateral del mesodermo** o **mesodermo lateral** se separa en las hojas parietal y visceral, que revisten la cavidad intraembrionaria y rodean a los órganos, respectivamente. (figs. 5-9C y D, 5-10 y 5-13A). El mesodermo parietal junto con el ectodermo que lo cubre forma las paredes, corporales lateral y ventral. El mesodermo visceral y el endodermo

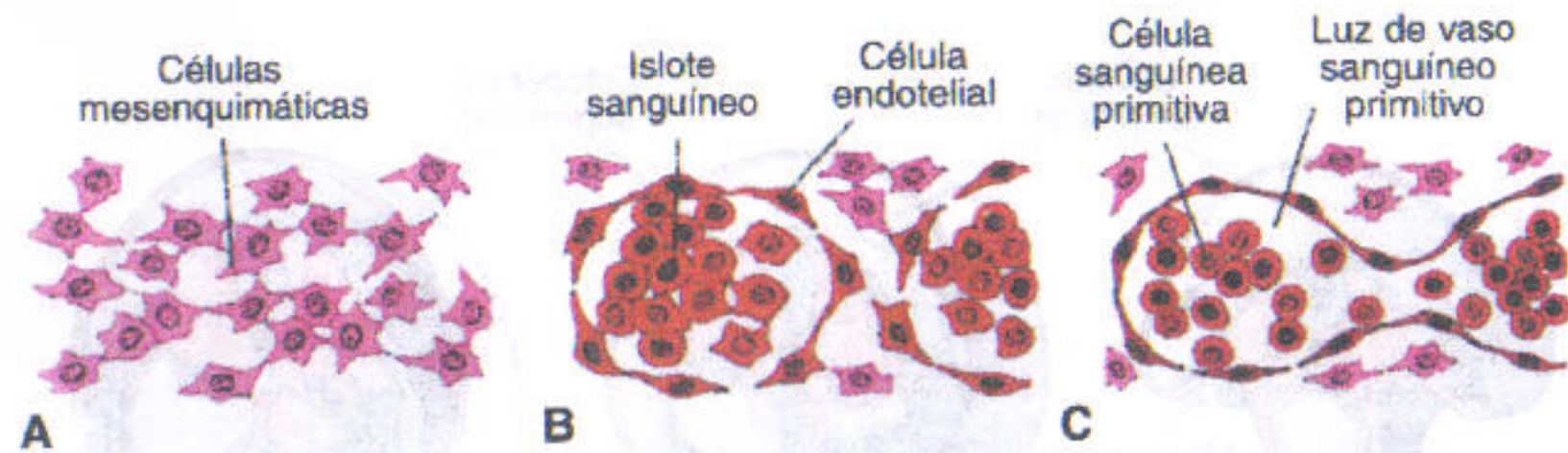


Fig. 5-14. Etapas sucesivas de la formación de los vasos sanguíneos. A. Células mesenquimáticas no diferenciadas. B. Formación de los islotes sanguíneos. C. Capilar primitivo. Obsérvese la diferenciación de las células mesenquimáticas en células sanguíneas primitivas y en células endoteliales.

embrionario formarán la pared del intestino (fig. 5-13B). Las células mesodérmicas de la hoja parietal que se encuentran rodeando a la cavidad intraembrionaria formarán membranas delgadas, las **membranas mesoteliales** o **membranas serosas**, que tapizarán las cavidades peritoneal, pleural y pericárdica y secretarán un líquido seroso (fig. 5-13B). Las células mesodérmicas de la hoja visceral formarán una membrana serosa delgada alrededor de cada órgano (véase cap. 10)

SANGRE Y VASOS SANGUÍNEOS

Al comenzar la tercera semana, las células mesodérmicas situadas en el mesodermo visceral de la pared del saco vitelino se diferencian en células y vasos sanguíneos. Estas células, llamadas **angioblastos**, forman grupos y cordones aislados (**cúmulos celulares angiogénicos**), que gradualmente se van canalizando por confluencia de las hendiduras intercelulares (fig. 5-14). Las células centrales dan origen a las células sanguíneas primitivas, en tanto las de la periferia se aplanan y forman las **células endoteliales** que revisten los **islotes sanguíneos** (fig. 5-14B y C). Los islotes sanguíneos se acercan rápidamente por gemación de las células endoteliales, y después de fusionarse originan vasos de pequeño calibre. Las células sanguíneas primitivas llevan a cabo una muerte celular programada a medida que el embrión se desarrolla y son reemplazadas por células fetales. Los progenitores de células sanguíneas fetales pueden ser derivados de la pared del saco vitelino o podrían llegar a originarse desde células que se encuentran en el mesenterio dorsal. Estas células colonizan el hígado, que se convierte en el principal órgano hematopoyético del feto. Posteriormente, las células hematopoyéticas del hígado migran hacia la médula ósea para proporcionar una fuente de células sanguíneas adultas. Al mismo tiempo, se forman células y capilares sanguíneos en el mesodermo extraembrionario de los troncos de las vellosidades y del pedículo de fijación (fig. 5-15). Los vasos extraembrionarios por gemación ininterrumpida, se ponen en contacto con los intraembrionarios y de esta manera quedan conectados el embrión y la placenta. Las células y los vasos sanguíneos intraembrionarios, incluido el tubo cardíaco, se establecen de una manera similar como la descrita para los vasos extraembrionarios (véase cap. 11).

En resumen, se considera que los siguientes tejidos y órganos derivan del mesodermo: a) tejidos de sostén, como el tejido conectivo, cartílago y hueso; b) músculo liso y estriado; c) células sanguíneas y linfáticas y las paredes del corazón y los vasos sanguíneos y linfáticos; d) riñones, gónadas y los conductos correspondientes; e) la porción cortical de la glándula suprarrenal, y f) el bazo.

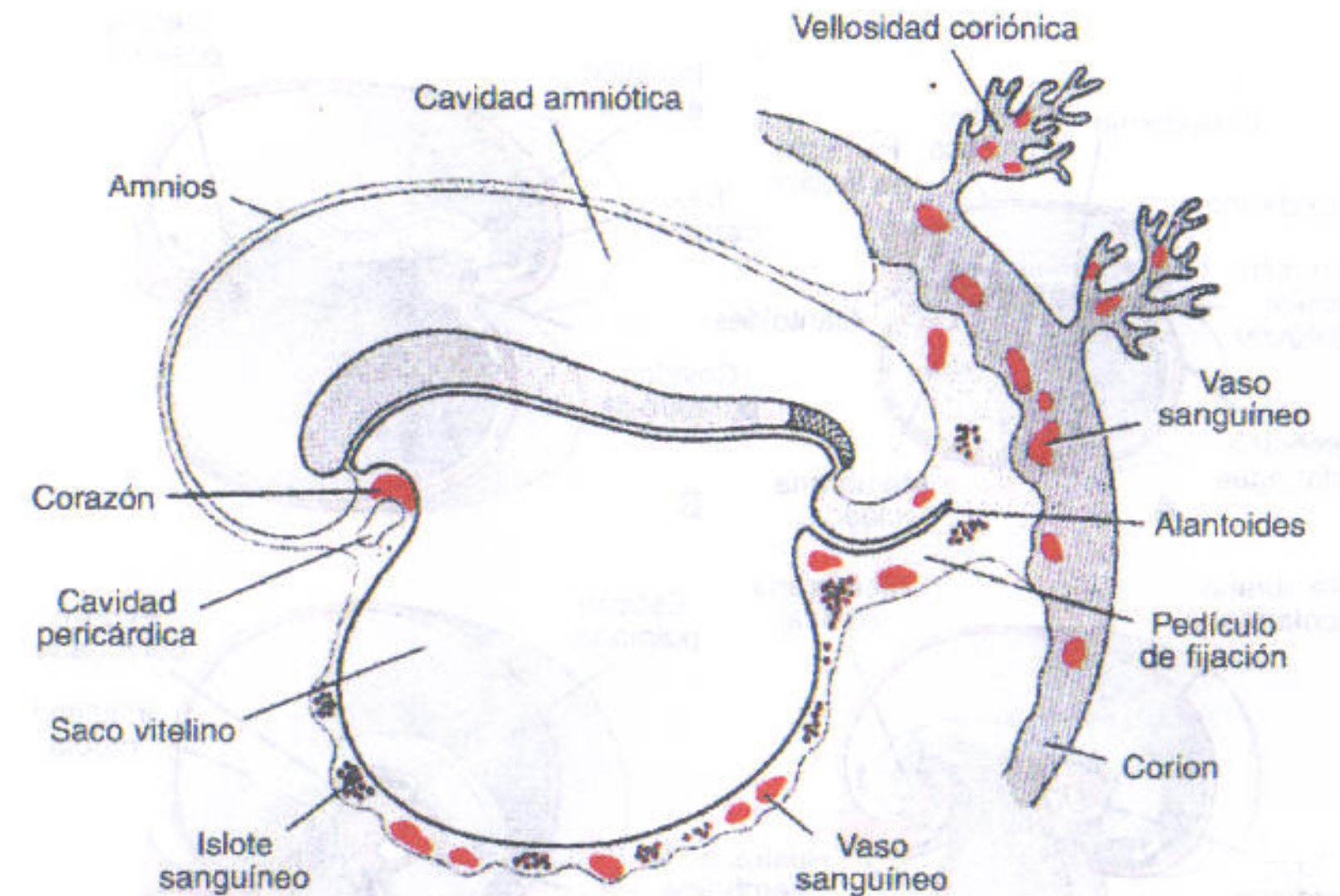


Fig. 5-15. Formación extraembrionaria de vasos sanguíneos en las vellosidades, el corion, el pedículo de fijación y la pared del saco vitelino en un embrión presomita de 19 días, aproximadamente

Derivados de la hoja germinativa endodérmica

El tracto gastrointestinal es el principal sistema orgánico derivado de la hoja germinativa endodérmica y su formación depende en gran medida del **plegamiento cefalocaudal** y **lateral** del embrión. El plegamiento cefalocaudal es causado principalmente por el crecimiento longitudinal rápido del sistema nervioso central, mientras que el plegamiento transversal o lateral, lo es por la formación de los somitas que crecen rápidamente. Como consecuencia de los movimientos de plegamiento, la comunicación inicialmente amplia entre el embrión y el saco vitelino se contrae hasta quedar un conducto angosto y largo, el **conducto onfalomesentérico** o **vitelino**.

La hoja germinativa endodérmica cubre la superficie ventral del embrión y constituye el techo del saco vitelino (fig. 5-16A). Al desarrollarse y crecer las vesículas cerebrales, el disco embrionario comienza a sobresalir en la cavidad amniótica y a plegarse en sentido cefalocaudal. Este plegamiento es más pronunciado en las regiones de la cabeza y de la cola, donde se forman los llamados **pliegue cefálico** y **pliegue caudal** (fig. 5-16).

Como consecuencia del plegamiento cefalocaudal, una porción cada vez mayor de la cavidad revestida por endodermo es incorporada al cuerpo del embrión propiamente dicho (fig. 5-16C). En la región anterior, el endodermo forma el **intestino anterior**; en la región de la cola, el **intestino posterior**. La parte comprendida entre los intestinos anterior y posterior se denomina **intestino medio**. Durante cierto tiempo, el intestino medio comunica con el saco vitelino a través de un grueso pedículo, el **conducto onfalomesentérico** o **vitelino** (fig. 5-16D). Este conducto en un principio es ancho pero con el crecimiento ulterior del embrión se hace más angosto y mucho más largo (figs. 5-16D, 5-17B y 5-20).

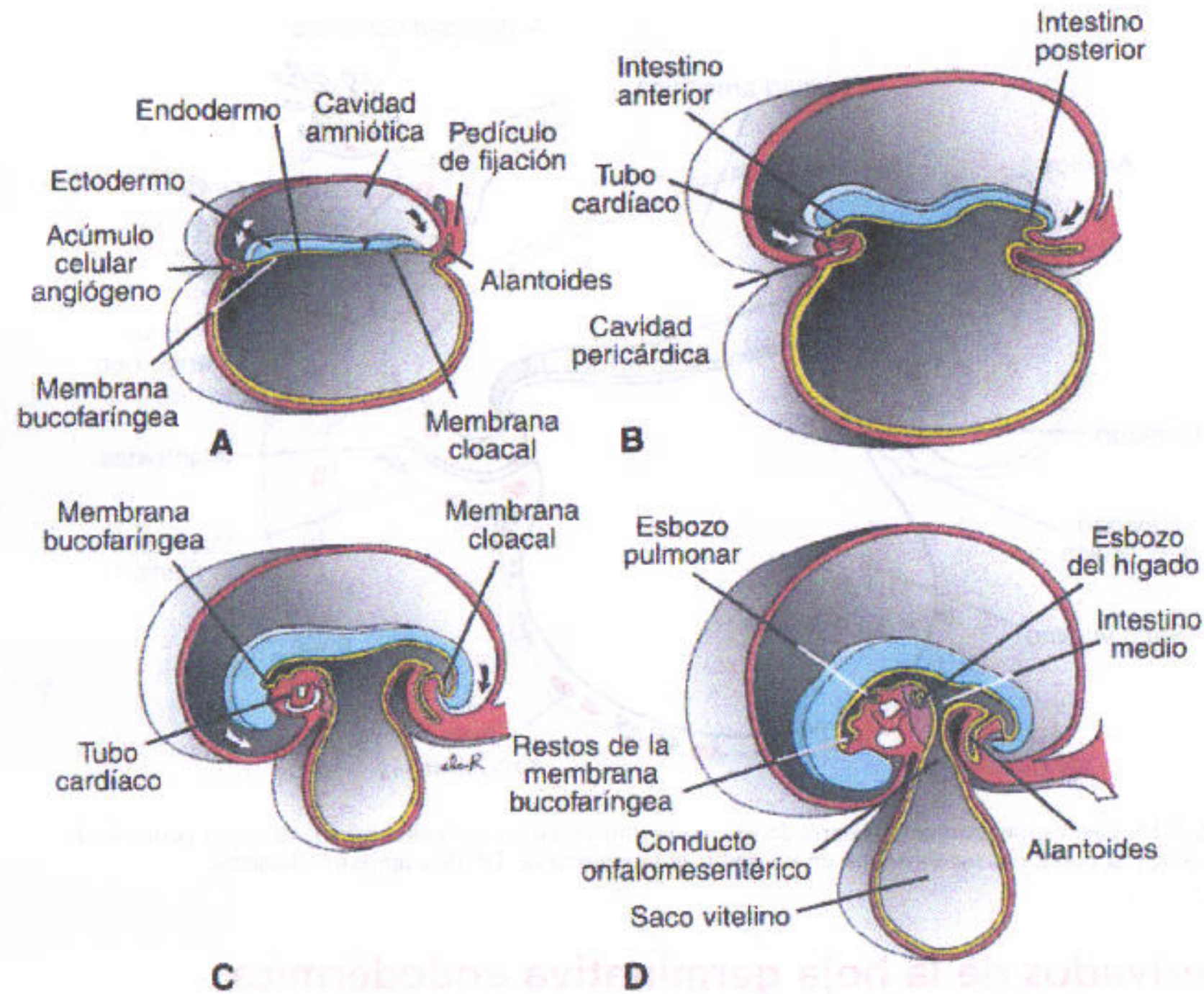


Fig. 5-16. Esquema de cortes sagitales en la línea media de embriones en diversas etapas de desarrollo, para mostrar el plegamiento cefalocaudal y su efecto sobre la posición de la cavidad revestida de endodermo. **A.** Embrión presomita. **B.** Embrión con 7 somitas. **C.** Embrión con 14 somitas. **D.** Al final del primer mes. Obsérvense los cúmulos celulares angiogénicos en relación con la membrana bucofaringea.

En el extremo cefálico, el intestino anterior está temporalmente limitado por una membrana ectodérmica y endodérmica, que se denomina **membrana bucofaringea** (fig. 5-16A, C). Durante la cuarta semana se rompe la membrana bucofaringea, y de esta manera se establece una comunicación abierta entre la cavidad amniótica y el intestino primitivo (fig. 5-16D). Asimismo, el intestino posterior termina temporalmente en una membrana ectodérmica y endodérmica, la **membrana cloacal** (fig. 5-16C), que se rompe durante la séptima semana para crear la abertura para el ano.

Como consecuencia del rápido crecimiento de los somitas, el disco embrionario, en un principio aplanado, comienza a plegarse en dirección lateral y el embrión toma aspecto redondo (fig. 5-17). Simultáneamente se forma la pared ventral del cuerpo del embrión, con excepción de una pequeña porción de la región abdominal ventral donde se hallan adheridos el conducto del saco vitelino y el pedículo de fijación.

En tanto que el intestino anterior y el intestino posterior son formados, el intestino medio se mantiene en comunicación con el saco vitelino. En un principio esta conexión es ancha (fig. 5-17A), pero como consecuencia del plegamiento del cuerpo poco a poco se torna larga y angosta, constituyendo el **conducto onfalomesentérico** o **vitelino** (figs. 5-17B y 5-18).

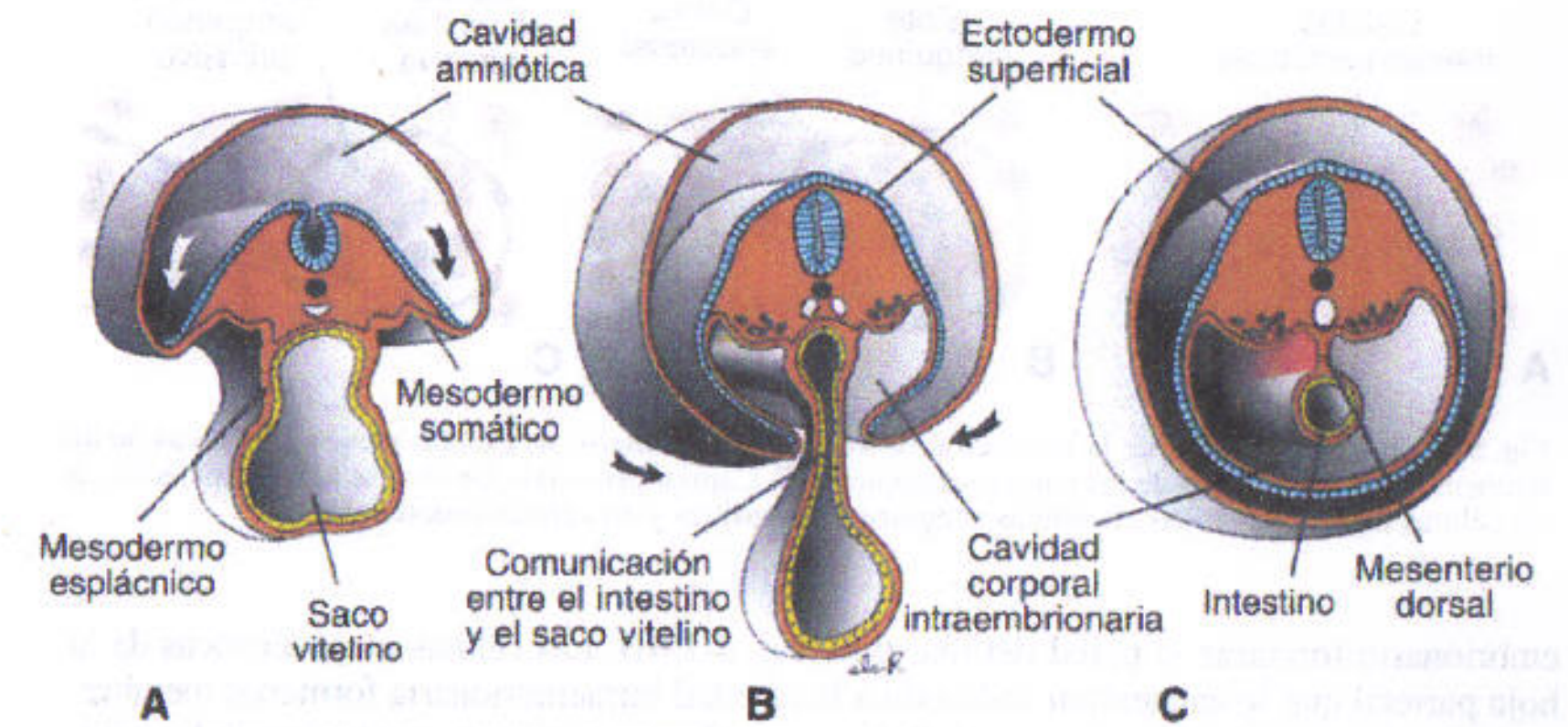


Fig. 5-17. Esquemas de cortes transversales de embriones en diferentes etapas de desarrollo, para mostrar el efecto del plegamiento lateral sobre la cavidad revestida de endodermo. **A.** Comienzo del plegamiento. **B.** Corte transversal por la región del intestino medio donde puede apreciarse la comunicación entre el intestino y el saco vitelino. **C.** Corte inmediatamente por debajo del intestino medio para mostrar la pared abdominal ventral cerrada y el intestino que cuelga de la pared dorsal del abdomen, por su mesenterio.

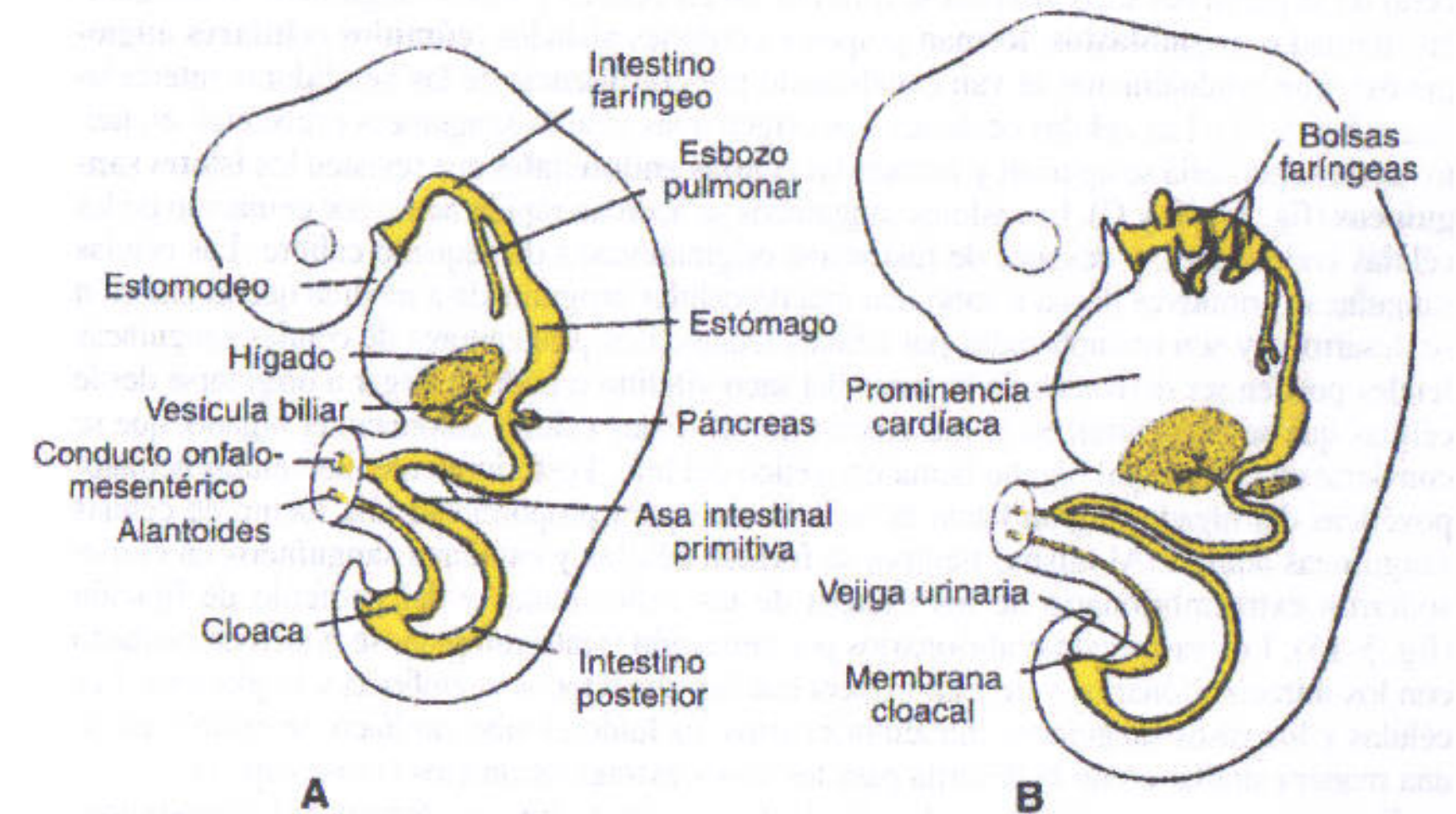


Fig. 5-18. Cortes sagitales de embriones para mostrar los derivados de la hoja germinativa endodérmica. **A.** Bolsas faríngeas, revestimiento epitelial de los esbozos pulmonares y de la tráquea, el hígado, la vesícula biliar y el páncreas. **B.** La vejiga urinaria deriva de la cloaca y en esta etapa de desarrollo comunica ampliamente con la alantoides.

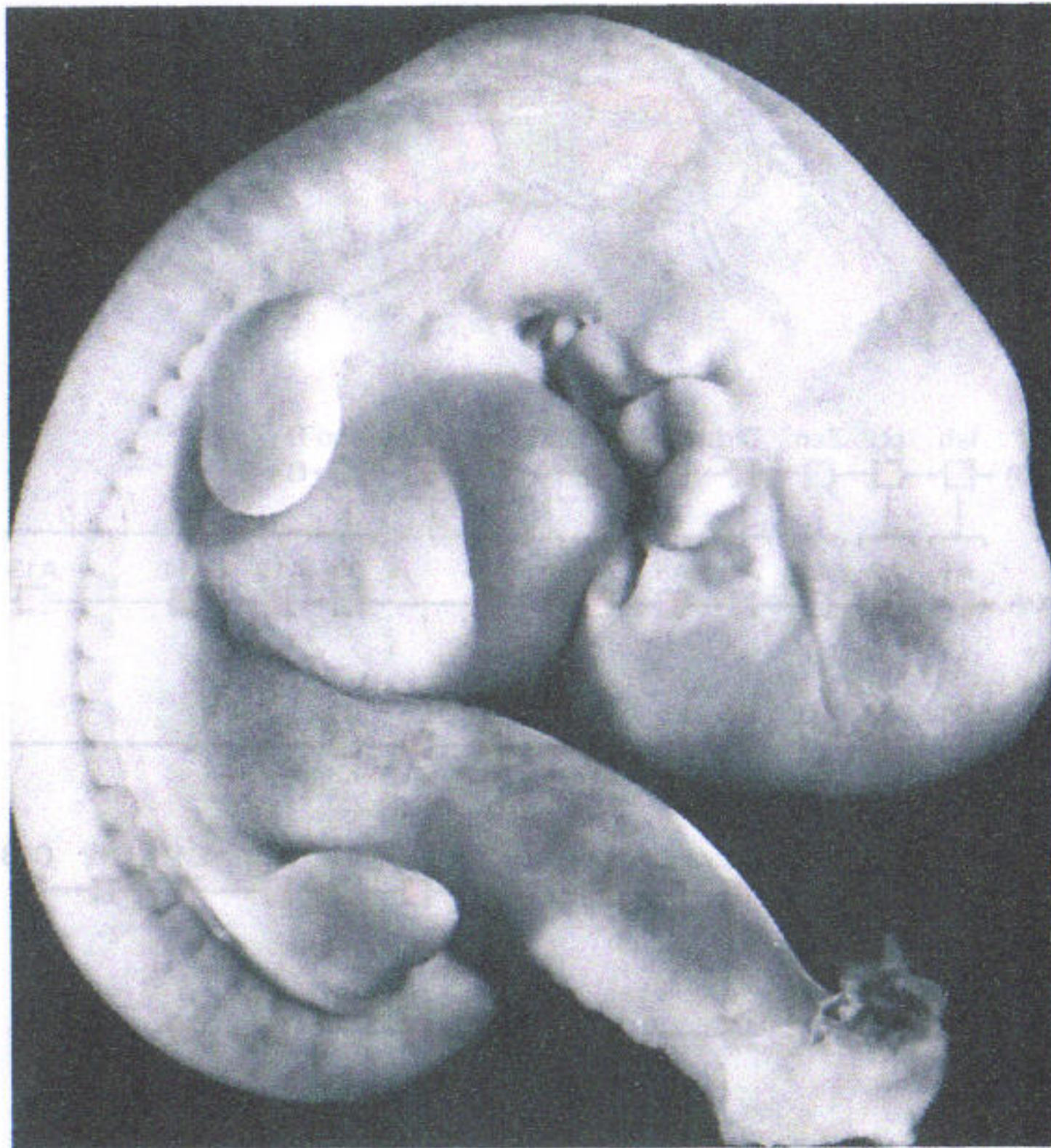


Fig. 5-19. Embrión humano (V-N 9.8 mm, quinta semana) (x 29,9). Las extremidades tienen forma de remo.

Sólo mucho más adelante, cuando se oblitera el conducto vitelino, el intestino medio pierde su conexión con la cavidad original revestida de endodermo y adopta una posición libre dentro de la cavidad abdominal (fig. 5-17C).

Otra consecuencia importante del plegamiento cefalocaudal y lateral es la incorporación parcial del alantoides en el cuerpo del embrión, donde forma la **cloaca** (fig. 5-18A). La porción distal de la alantoides permanece en el pedículo de fijación. Hacia la quinta semana el conducto del saco vitelino, la alantoides y los vasos umbilicales están restringidos a la región del anillo umbilical (figs. 5-18, 5-19 y 7-9).

En el ser humano, el saco vitelino tiene carácter vestigial y es probable que desempeñe únicamente una función de nutrición en las primeras etapas de desarrollo (fig. 5-20). En el segundo mes de desarrollo está ubicado en la cavidad coriónica (fig. 5-21).

En consecuencia, la hoja germinativa endodérmica forma en un comienzo el revestimiento epitelial del intestino primitivo y de las porciones intraembrionarias de la alantoides y el conducto vitelino (fig. 5-18A). En etapas más avanzadas del desarrollo da origen:

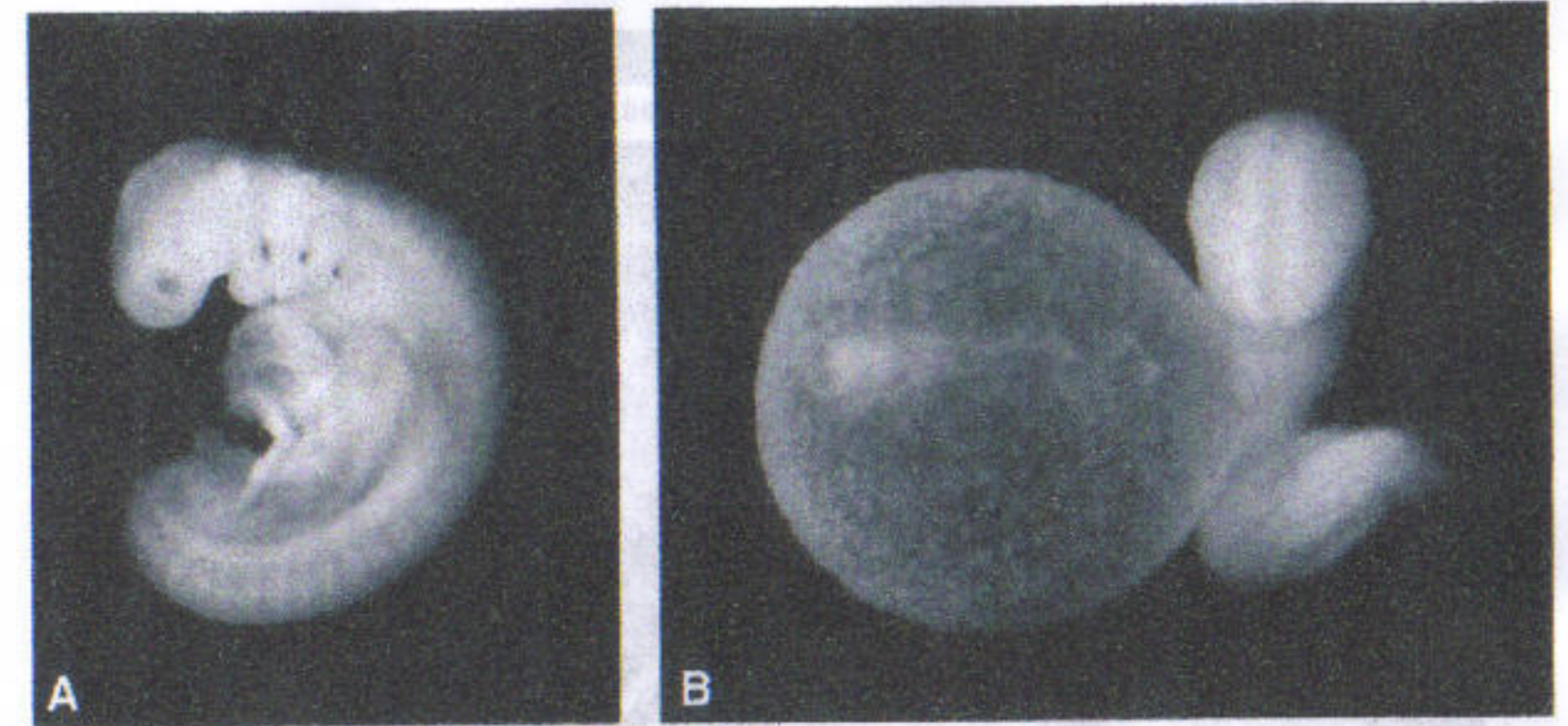


Fig. 5-20. A. Vista lateral de un embrión humano de 28 somitas. Los caracteres externos principales son los arcos faríngeos y los somitas. Nótese el abultamiento pericardiohepático. B. El mismo embrión tomado desde otro ángulo para mostrar el tamaño del saco vitelino.

a) al revestimiento epitelial del aparato respiratorio; b) al **parénquima** de la glándula tiroides, las paratiroides, el hígado y el páncreas (véanse caps. 13 y 15); c) el retículo de las amígdalas y el timo; d) al revestimiento epitelial de la vejiga y de la uretra (véase cap. 14), y e) al revestimiento epitelial de la cavidad timpánica y de la trompa de Eustaquio (véase cap. 16).

Establecimiento de patrones en el eje anteroposterior: regulación por genes de caja homeótica

Los genes de **caja homeótica** son conocidos por su **homeodominio**, una región que se une al DNA, llamada **caja homeótica**. Ellos codifican para factores de transcripción que activan cascadas de genes regulando fenómenos como la formación de los ejes y la segmentación. Muchos genes de *caja homeótica* son agrupados en **complejos homeóticos**, aunque otros genes también poseen el homeodominio. Un grupo importante de genes para la especificación del eje craneocaudal, en *Drosophila*, es el complejo de genes homeóticos **Hom-C**. Estos genes, que contienen los tipos de genes homeóticos **antennapedia** y **bitórax**, están organizados en un solo cromosoma como una unidad funcional. De este modo, los genes que especifican las estructuras más craneales se ubican en el extremo 3' del DNA y se expresan primero con respecto a los genes que se expresan secuencialmente controlando el desarrollo de estructuras caudales, ubicados de manera creciente hacia el extremo 5' (fig. 5-22). Estos genes están conservados en humanos, existiendo cuatro copias, **HOXA**, **HOXB**, **HOXC**, y **HOXD**, que están organizados y expresados como aquellos en *Drosophila*. Así, cada grupo se ubica en un cromosoma separado y los genes de cada grupo son numerados del 1 al 13 (fig. 5.22). Los genes con el mismo número, pero que pertenecen a complejos diferentes forman un grupo **parálogo**, tal como **HOXA4**, **HOXB4**, **HOXC4**, **HOXD4**. El patrón de expresión de estos genes, junto con evidencia proveniente de experimentos en **knockout**, en los que se producen

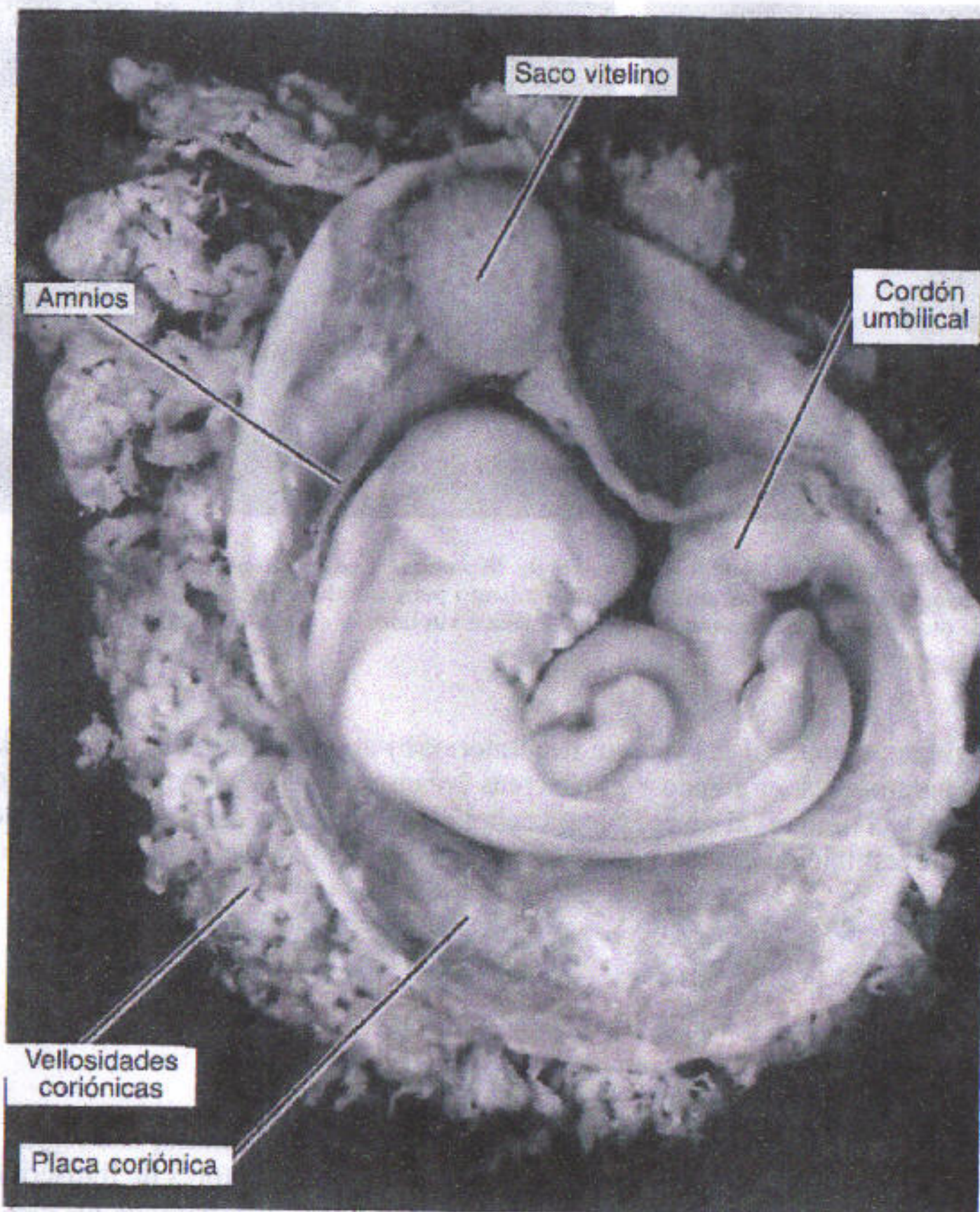


Fig. 5-21. Embrión humano (V-N 13 mm, sexta semana) en el que se puede ver el saco vitelino en la cavidad coriónica.

ratones que carecen de uno o más de estos genes, sostiene la hipótesis de que ellos tienen un papel en el establecimiento del patrón craneocaudal de los derivados de las tres capas germinativas. Por ejemplo, el patrón de transcripción de *HOXB* en el cerebro posterior se correlaciona con la naturaleza segmentaria de esta parte del cerebro en **rombómeras** (véase cap. 19). Debido a esto, con la excepción de *HOXB1*, los genes más anteriores (3') del grupo *HOXB* están expresados en las rombómeras más anteriores (segmentos), pero en un patrón superpuesto (fig. 5.23). Además, este código es mantenido por las células de las crestas neurales que al migrar llevan este patrón hacia los arcos faríngeos. De manera similar, un patrón de superposición del código *HOX* existe en los somitas y las vértebras, con genes localizados más hacia el extremo 3' en cada complejo, siendo expresados en los segmentos más craneales (fig. 5-22).

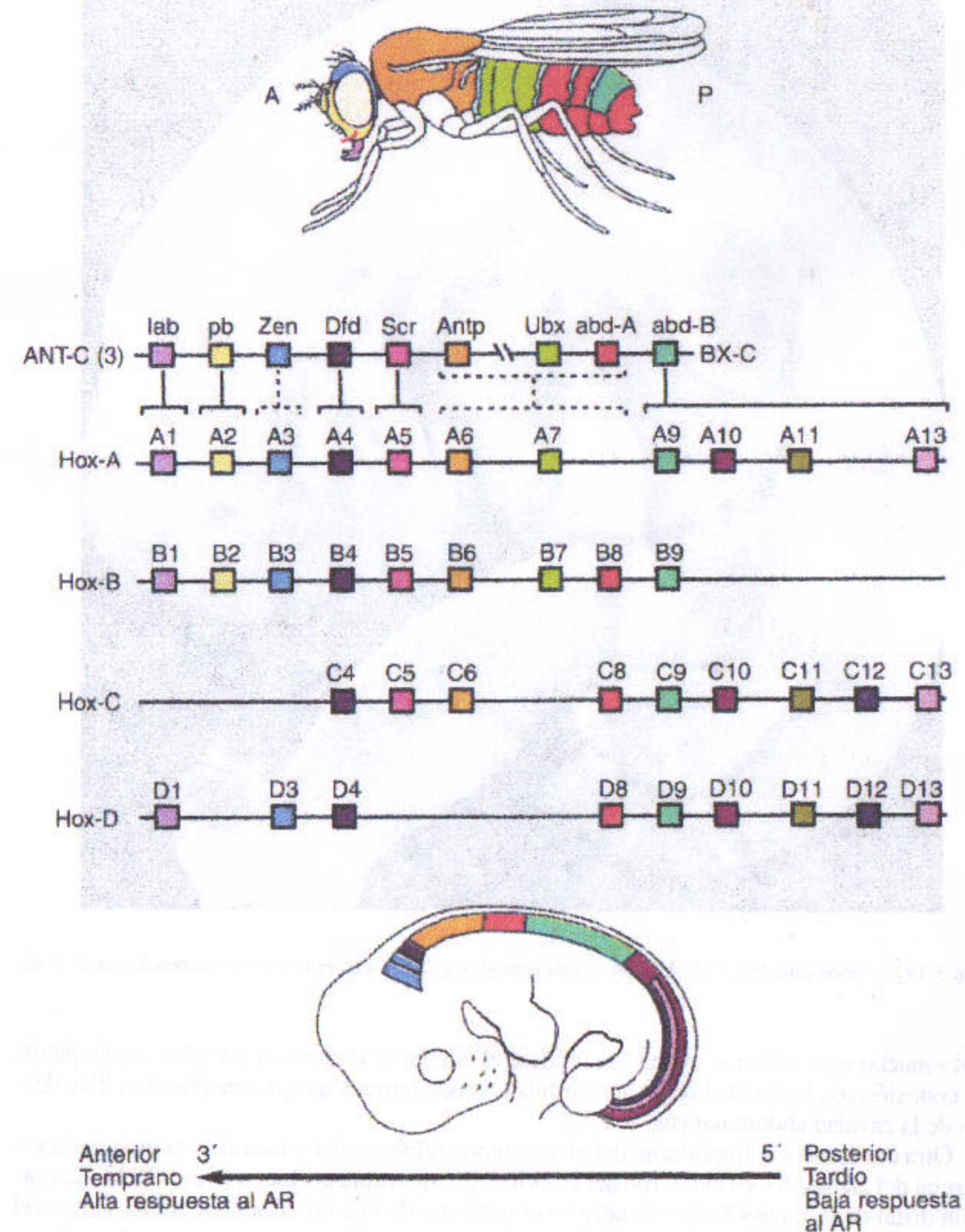


Fig. 5-22. Dibujo que muestra la organización de los genes de caja homeótica de los tipos *Antennapedia* (ANT-C) y *Bithorax* (BX-C) de *Drosophila* y los tipos de genes homólogos conservados en humanos. Durante la evolución, estos genes se han duplicado, de modo tal que en humanos se encuentran cuatro copias organizadas en cuatro cromosomas diferentes. La homología entre los genes de *Drosophila* y aquellos en cada grupo de genes humanos es señalada por color. Los genes con el mismo número, pero posicionados sobre cromosomas diferentes forman un grupo paralogo. La expresión de genes se produce en dirección craneocaudal desde el extremo 3' (expresados tempranamente) hacia el extremo 5' (expresados tardíamente) como se señala en los diagramas de la mosca y del ratón. El ácido retinoico modula la expresión de estos genes con aquellos del extremo 3' que tienen mayor respuesta.

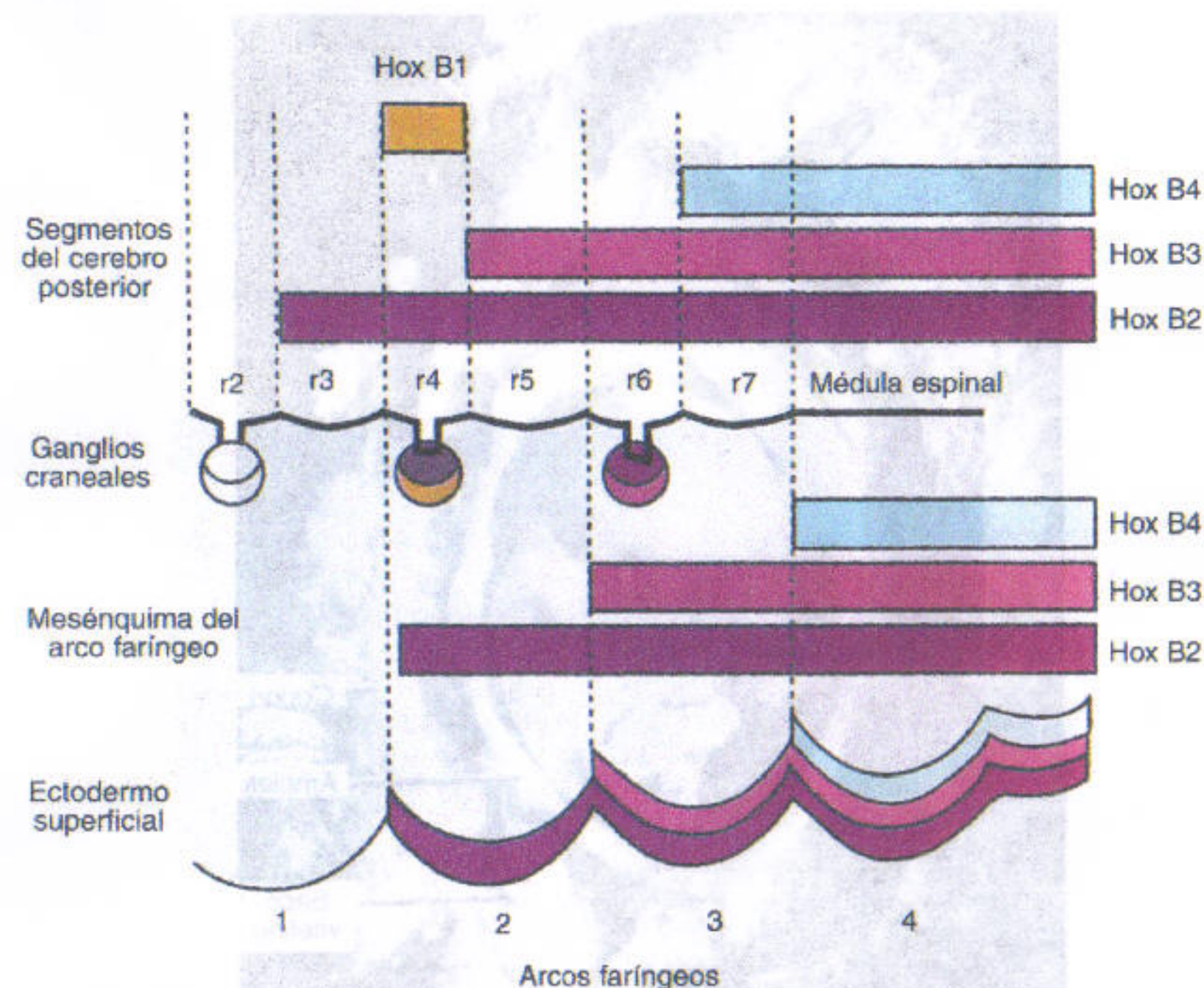


Fig. 5-23. Expresión de genes de caja homeótica del grupo *HOXB* en el cerebro posterior, ganglios craneales, y arcos faríngeos. Con la excepción de *HOXB1*, los genes son expresados en patrones superpuestos desde los segmentos anteriores hacia los posteriores (rombómeros, r2-r7) del cerebro posterior y de los arcos faríngeos. Este patrón de expresión ayuda a regular el desarrollo de estas estructuras.

Aspecto externo del embrión durante el segundo mes de desarrollo

Al final de la cuarta semana, cuando el embrión tiene aproximadamente 28 somitas, los caracteres externos principales son los somitas y los arcos faríngeos (fig. 5-20). Por lo tanto, la edad del embrión suele expresarse en somitas (cuadro 5-2). Dado que el recuento del número de somitas se torna difícil durante el segundo mes de desarrollo, en esta etapa la edad del embrión se indica por la **longitud desde el vértice del cráneo hasta la nalga (V-N)** y se expresa en milímetros (cuadro 5-3).

La longitud V-N es la distancia que existe entre el vértice del cráneo hasta el punto medio situado entre las porciones más salientes de los glúteos. A causa de que varía mucho el grado de flexión de un embrión a otro, es comprensible que las medidas que se presentan en el cuadro 5-3 sólo pueden ser un índice aproximado de la edad real del embrión.

Durante el segundo mes, el aspecto externo del embrión se modifica apreciablemente a causa del gran tamaño de la cabeza y de la formación de extremidades, cara, oídos, nariz y

Cuadro 5-3. Longitud de vértice a nalga en relación con la edad aproximada en semanas

Longitud V-N (mm)	Edad aproximada (semanas)
5-8	5
10-14	6
17-22	7
28-30	8

ojos. Hacia el comienzo de la quinta semana aparecen los esbozos de las extremidades superiores e inferiores en forma de yemas semejantes a palas de remo (fig. 5-19). Las anteriores están situadas dorsalmente en relación con el abultamiento pericardíaco a la altura de los somitas cuarto cervical a primero torácico, lo cual explica que la extremidad superior esté inervada por el plexo braquial. Los esbozos de las extremidades inferiores aparecen algo más tarde, caudalmente al sitio de fijación del pedículo umbilical, a nivel de los somitas lumbares y los sacros superiores. Al continuar el crecimiento, la porción terminal de los esbozos se aplana y queda separada por una constricción circular del segmento proximal más cilíndrico (fig. 5-21). Poco después aparecen cuatro surcos radiales que separan cinco áreas algo más anchas en la porción distal de los esbozos y anuncian la formación de los dedos (fig. 5-21).

Estos surcos, denominados **surcos interdigitales**, aparecen al principio en la región de la mano y poco después en la del pie, lo cual indica que el miembro superior siempre tiene un desarrollo algo más adelantado que el miembro inferior. Mientras se están formando los dedos de las manos y de los pies (fig. 5-24), un segundo estrechamiento divide la porción proximal de los esbozos en dos segmentos, y entonces pueden identificarse las tres partes características de las extremidades del adulto (fig. 5-25).

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Defectos congénitos

La mayor parte de los órganos y sistemas principales se forman entre la tercera y la octava semana. Por lo tanto, este lapso se denomina período de **organogénesis** y es el período crítico para el desarrollo normal. Las poblaciones de células primordiales están formando los esbozos de los órganos y estas interacciones son susceptibles a los efectos de influencias genéticas y ambientales. Por eso es el período durante el cual se generan los principales defectos estructurales del nacimiento. Lamentablemente, a veces durante este período crítico la madre no advierte que está embarazada, sobre todo durante la tercera y la cuarta semana que son especialmente vulnerables. En consecuencia, no evita aquellas influencias que pueden representar un riesgo potencial, como el consumo de tabaco y de alcohol.

Conocer a fondo los fenómenos principales de la organogénesis será muy útil para identificar la fecha en que se originó una anomalía en particular y a su vez determinar las causas posibles de la malformación (véase cap. 6).

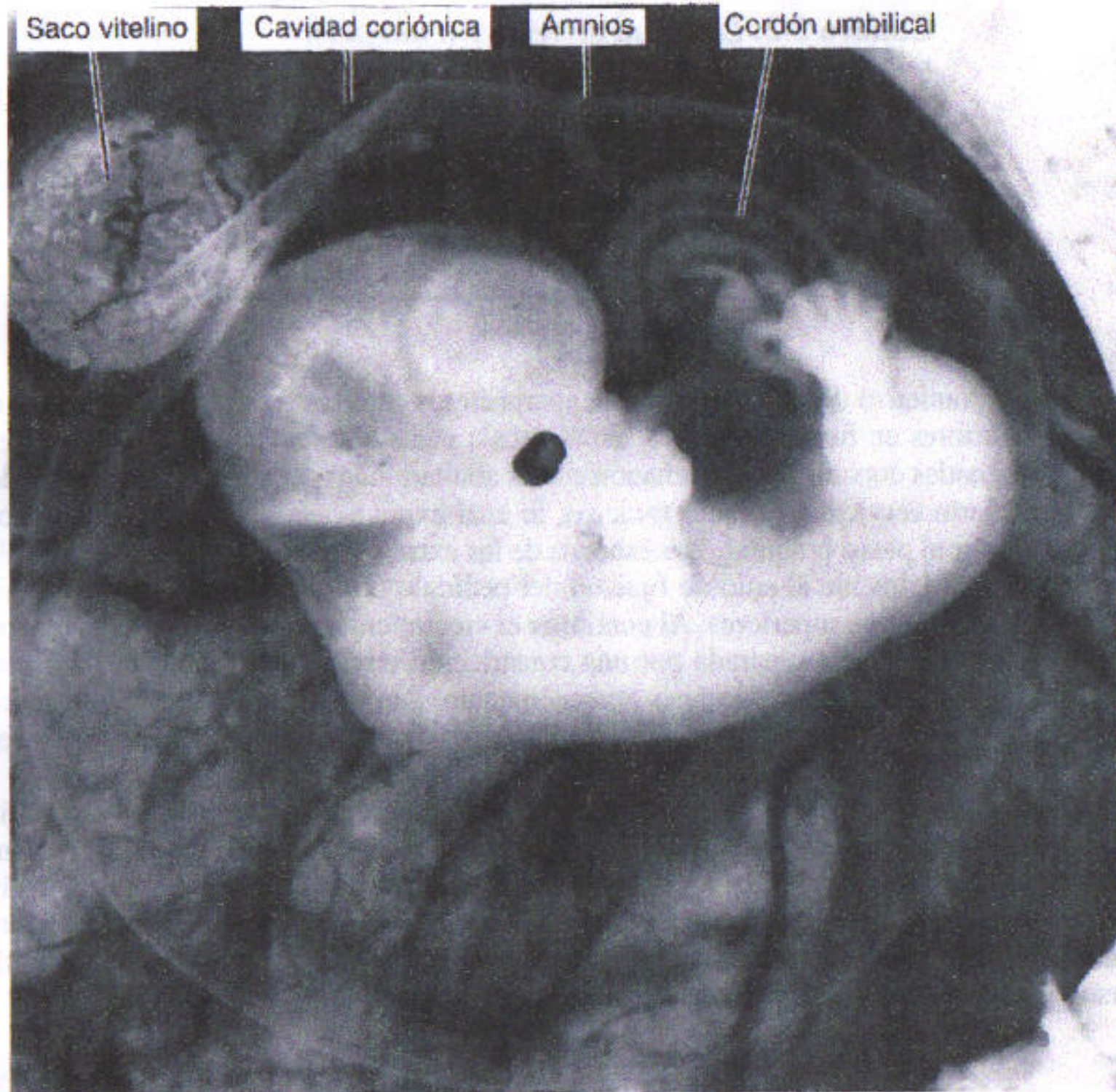


Fig. 5-24. Embrión humano (V-N 21 mm, séptima semana) (x4). Se ha abierto completamente el saco coriónico para observar el embrión en el saco amniótico. Se ven con claridad el saco vitelino, el cordón umbilical y los vasos de la placa coriónica de la placenta. Obsérvese el gran volumen de la cabeza en comparación con el resto del cuerpo.

RESUMEN

El **período embrionario** se extiende desde la tercera semana hasta la octava de desarrollo y es el lapso en el cual cada una de las tres hojas germinativas, **ectodermo**, **mesodermo** y **endodermo**, da origen a sus propios tejidos y sistemas orgánicos. Como consecuencia de la formación de órganos se establecen los principales caracteres del cuerpo (cuadro 5-4).

La **hoja germinativa ectodérmica** da origen a los órganos y estructuras que mantienen el contacto con el mundo exterior: a) **sistema nervioso central**; b) **sistema nervioso periférico**; c) **epitelio sensorial del oído, nariz y ojo**; d) **piel, incluyendo el pelo y las uñas**, y e) las **glándulas hipófisis, mamaria y sudoríparas** y el **esmalte de los dientes**. La inducción de la placa neural es regulada por la inactivación del factor de crecimiento BMP-4. En la región craneal, la inactivación es causada por nogina, cordina y folistatina



Fig. 5-25. Embrión humano (V-N 25 mm, séptima a octava semana). Se ha abierto el corion y el amnios. Obsérvese el tamaño de la cabeza, el ojo, el pabellón de la oreja, los dedos de los pies bien formados, la tumefacción del cordón umbilical causada por asas intestinales y el saco vitelino en la cavidad coriónica.

secretadas por el nódulo, la notocorda y el mesodermo precordial. La inactivación de BMP-4 en la región del cerebro posterior y de la médula espinal es efectuada por Wnt3a y FGF. La ausencia de inactivación de BMP-4 hace que el ectodermo se convierta en epidermis y ventraliza al mesodermo para formar el mesodermo intermedio y la lámina lateral del mesodermo (mesodermo lateral).

Los componentes importantes de la **capa germinativa mesodérmica** son el mesodermo **paraxial**, el **intermedio** y el de la **lámina lateral**. El mesodermo paraxial forma **somitómeros**, que dan origen al mesénquima de la cabeza y se organizan en **somitas** en los segmentos occipitales y caudales. Los somitas dan origen al **miotoma** (tejido muscular), **esclerotoma** (cartílago y hueso), y **dermatoma** (tejido subcutáneo de la piel), los cuales son **todos tejidos de sostén del cuerpo**. Las señales para la diferenciación del somita son derivadas desde las estructuras que lo rodean, incluyendo la notocorda, el tubo neural y la epidermis. La notocorda y la placa del piso del tubo neural secretan **sonic hedgehog**, que induce al esclerotoma. Las **proteínas Wnt** provenientes de la región dorsal del tubo neural causan que la región dorsomedial del somita forme musculatura **epaxial** mientras que

Cuadro 5-4. Resumen de los hechos fundamentales que ocurren durante el período embrionario

Días	Somitas	Longitud (mm)	Figura	Rasgos característicos
14-15	0	0,2	5-1A	Aparición de la línea primitiva
16-18	0	0,4	5-1B	Aparece el proceso notocordal; células hematopoyéticas en el saco vitelino
19-20	0	1-2	5-2A	El mesodermo intraembrionario se extiende por debajo de todo el ectodermo; se completa la línea primitiva; comienzan a formarse los vasos umbilicales y los pliegues neurales craneanos
20-21	1-4	2-3	5-2B, C	Se elevan los pliegues neurales craneanos y se forma el surco neural profundo; comienza el plegamiento del embrión
22-23	5-12	3-3,5	5-5A, B; 5-6; 5-7	La fusión de los pliegues neurales comienza en la región cervical; los neuroporos anterior y posterior están abiertos ampliamente; se encuentran el primero y segundo arco visceral; el tubo cardíaco comienza a plegarse
24-25	13-20	3-4,5	5-8A	Continúa el plegamiento cefalocaudal; el neuroporo craneano está cerrado o en vías de estarlo; se forman las vesículas ópticas; aparecen las placodas óticas
26-27	21-29	3,5-5	5-8B; 5-20A, B	El neuroporo caudal está cerrado o en vías de estarlo; aparecen los esbozos de las extremidades superiores; se encuentran tres pares de arcos viscerales
28-30	30-35	4-6	5-8B	Se forma el cuarto arco visceral; aparecen los esbozos de los miembros inferiores; se encuentra la vesícula auditiva y la placoda del cristalino
31-35	7-10		5-19	Los miembros superiores tienen forma de remo; se forman las fositas nasales; el embrión adopta la forma de C cerrada
36-42	9-14		5-21	Aparecen los surcos interdigitales en las placas de la mano y del pie; sobresalen las vesículas encefálicas; se forma el pabellón de la oreja a partir del promontorio auricular; se inicia la herniación umbilical
43-49	13-22		5-24	Es visible la pigmentación de la retina; los surcos interdigitales se separan; se forman los pezones y los párpados; las tumefacciones maxilares se fusionan con las nasales mediales a medida que se forma el labio superior; la herniación umbilical es prominente
50-56	21-31		5-25	Los miembros son largos y se hallan flexionados en rodillas y codos; los dedos de las manos y los pies aparecen libres; la cara tiene aspecto más humano; desaparece la cola; persiste la herniación umbilical hasta el final del tercer mes

BMP-4, FGFs desde la lámina lateral del mesodermo, y Wnts desde la epidermis hacen que la región dorsolateral forme la musculatura del miembro y de la pared corporal. La región media dorsal del somita se convierte en epidermis ante la influencia de **neurotrofina 3**, secretada por la región dorsal del tubo neural. El mesodermo también da origen al **sistema vascular**, compuesto por el corazón, las arterias, las venas, los vasos linfáticos y todas las células sanguíneas y linfáticas. Además, éste origina el **sistema urogenital**: riñones, gónadas y sus conductos (pero no la vejiga). Por último, el **bazo** y la **corteza de las glándulas suprarrenales** son derivados mesodérmicos.

La **hoja germinativa endodérmica** proporciona el revestimiento epitelial del **tracto gastrointestinal**, el **aparato respiratorio** y la **vejiga urinaria**. Forma, además, el **parénquima** de las **glándulas tiroideas** y **paratiroides**, el **hígado** y el **páncreas**. Por último, el tejido epitelial que reviste la **cavidad del tímpano** y de la **trompa de Eustaquio** es originado en la hoja germinativa endodérmica.

El establecimiento del patrón del eje embrionario craneocaudal es controlado por los **genes de caja homeótica**. Estos genes, conservados desde la *Drosophila*, están organizados en cuatro grupos, **HOXA**, **HOXB**, **HOXC** y **HOXD**, ubicados sobre cuatro cromosomas diferentes. Los genes que controlan el desarrollo de las estructuras más craneales se disponen hacia el extremo 3' del cromosoma; aquellos que regulan la diferenciación de estructuras más caudales se encuentran hacia el extremo 5'. Todos ellos juntos regulan el establecimiento del patrón del eje del embrión y del cerebro posterior.

Como resultado de la formación de los sistemas orgánicos y el rápido crecimiento del sistema nervioso central, el disco embrionario aplanado en un comienzo empieza a plegarse **cefalocaudalmente**, formando de esta manera los **pliegues cefálico** y **caudal**. El disco también se pliega **transversalmente** (**pliegues laterales**), dando lugar a la **forma redondeada del cuerpo**. La conexión con el saco vitelino y la placenta se mantiene a través del conducto onfalomesentérico o vitelino y el cordón umbilical, respectivamente.

PROBLEMAS A RESOLVER

1. ¿Por qué el período que va desde la tercera hasta la octava semana de la embriogénesis es tan importante para el desarrollo normal y al mismo tiempo el más sensible a la producción de defectos estructurales?

Lecturas recomendadas

- Cossu G, TajEakhs S, Buckingham M: How is myogenesis initiated in the embryo? Trends Genet 12:218, 1996.
- Eichele G: Retinoids and vertebrate limb pattern formation. Trends Genet 5:226, 1990.
- Jessell TM, Melton DA: Diffusible factors in vertebrate embryonic induction. Cell 68:257, 1992.
- Johnson RL, Laufer E, Riddle RD, Tabin C: Ectopic expression of sonic hedgehog alters dorsoventral patterning of somites. Cell 79:1165, 1994.
- Kessel M: Respecification of vertebral identities by retinoic acid. Development 115:487, 1992.
- Krumlauf R: Hox genes and pattern formation in the branchial region of the vertebrate head. Trends Genet 9: 106, 1993.
- Krumlauf R: Hox genes in vertebrate development. Cell 78:191, 1994.
- McGinnis W, Krumlauf R: Homeobox genes and axial patterning. Cell 68:283, 1992.
- Meier T, Tam PPL: Metameric pattern development in the embryonic axis of the mouse: 1. Differentiation of the cranial segments. Differentiation 21:95, 1982.

- O'Rahilly R, Muller F: Bidirectional closure of the rostral neuropore. *Am J Anat* 184:259, 1989.
- Ordahl CP, Ledouarin N: Two myogenic lineages within the developing somite. *Development* 114:339, 1992.
- Sadler TW: Mechanisms of neural tube closure and defects. *Ment Retard Dev Disabilities Res Rev* 4:247, 1998.
- Sasai Y, DeRobertis EM: Ectodermal patterning in vertebrate embryos. *Dev Biol* 182:5, 1997.
- Schoenwolf G, Bortier H, Vakaet L: Fate mapping the avian neural plate with quail-chick chimeras: origin of prospective median wedge cells. *J Exp Zool* 249:271, 1989.
- Slack JM: Embryonic induction. *Mech Dev* 41:91, 1993.
- Smith JL, Schoenwolf GC: Neurulation: Coming to closure. *Trends Neurosci* 20:510, 1997.
- Stern HM, Brown AMC, Hauschka SD: Myogenesis in paraxial mesoderm: preferential induction by dorsal neural tube and by cells expressing Wnt-1. *Development* 121:3675, 1995.
- Streeter GL: Developmental horizons in human embryos: age group XI, 13-20 somites, and age group XII, 21-29 somites. *Contrib Embryol* 30:211, 1942.
- Streeter GL: Developmental horizons in human embryos: age group XIII, embryos 4 or 5 mm long, and age group XIV, indentation of lens vesicle. *Contrib Embryol* 31:26, 1945.
- Tam PPL, Beddington RSP: The formation of mesodermal tissues in the mouse embryo during gastrulation and early organogenesis. *Development* 99:109, 1987.
- Tam PPL, Meier S, Jacobson AG: Differentiation of the metamerie pattern in the embryonic axis of the mouse: 2. Somitomerie organization of the pre-somitic mesoderm. *Differentiation* 21:109, 1982.
- Zon LI: Developmental biology of hematopoiesis. *Blood* 8:2876, 1995.

6 Tercer mes al nacimiento: el período fetal y los defectos congénitos

Desarrollo del feto

El período que se extiende entre el comienzo la novena semana hasta el final de la vida intrauterina se llama **período fetal**. Se caracteriza por la maduración de los tejidos y órganos y el rápido crecimiento del cuerpo. Durante este período se generan muy pocas malformaciones, aun cuando pueden producirse algunas deformaciones y disrupciones, y es el momento en el que las técnicas de estudio prenatal detectan los **defectos congénitos**. Además, el sistema nervioso central permanece vulnerable a lesiones que pueden originar trastornos posnatales de la conducta, dificultades en el aprendizaje y bajo cociente intelectual.

La longitud del feto suele expresarse como **longitud vértice-nalga (V-N)** (talla en posición de sentado), o **longitud vértice-talón (V-T)** medida desde el vértice del cráneo hasta el talón (talla en posición de pie). Estas medidas expresadas en centímetros se correlacionan con la edad del feto expresada en semanas o meses (cuadro 6-1). Durante el tercero, cuarto y quinto mes el crecimiento en longitud es extraordinario, mientras que el incremento de peso es más llamativo durante los dos últimos meses de la gestación. En general, **se considera que la duración de la gestación es de 280 días o 40 semanas después del comienzo de la última menstruación (fecha de la última menstruación, FUM) o, de manera más exacta, 266 días o 38 semanas después de la fecundación**. En nuestra exposición calcularemos la edad a partir del momento de la fecundación, expresándola en semanas o meses calendarios.

Cuadro 6-1. Aumento de longitud y peso durante el período fetal

Edad (semanas)	V-N (cm)	Peso (g)
9 - 12	5 - 8	10 - 45
13 - 16	9 - 14	60 - 200
17 - 20	15 - 19	250 - 450
21 - 24	20 - 23	500 - 820
25 - 28	24 - 27	900 - 1300
29 - 32	28 - 30	1400 - 2100
33 - 36	31 - 34	2200 - 2900
37 - 38	35 - 36	3000 - 3400

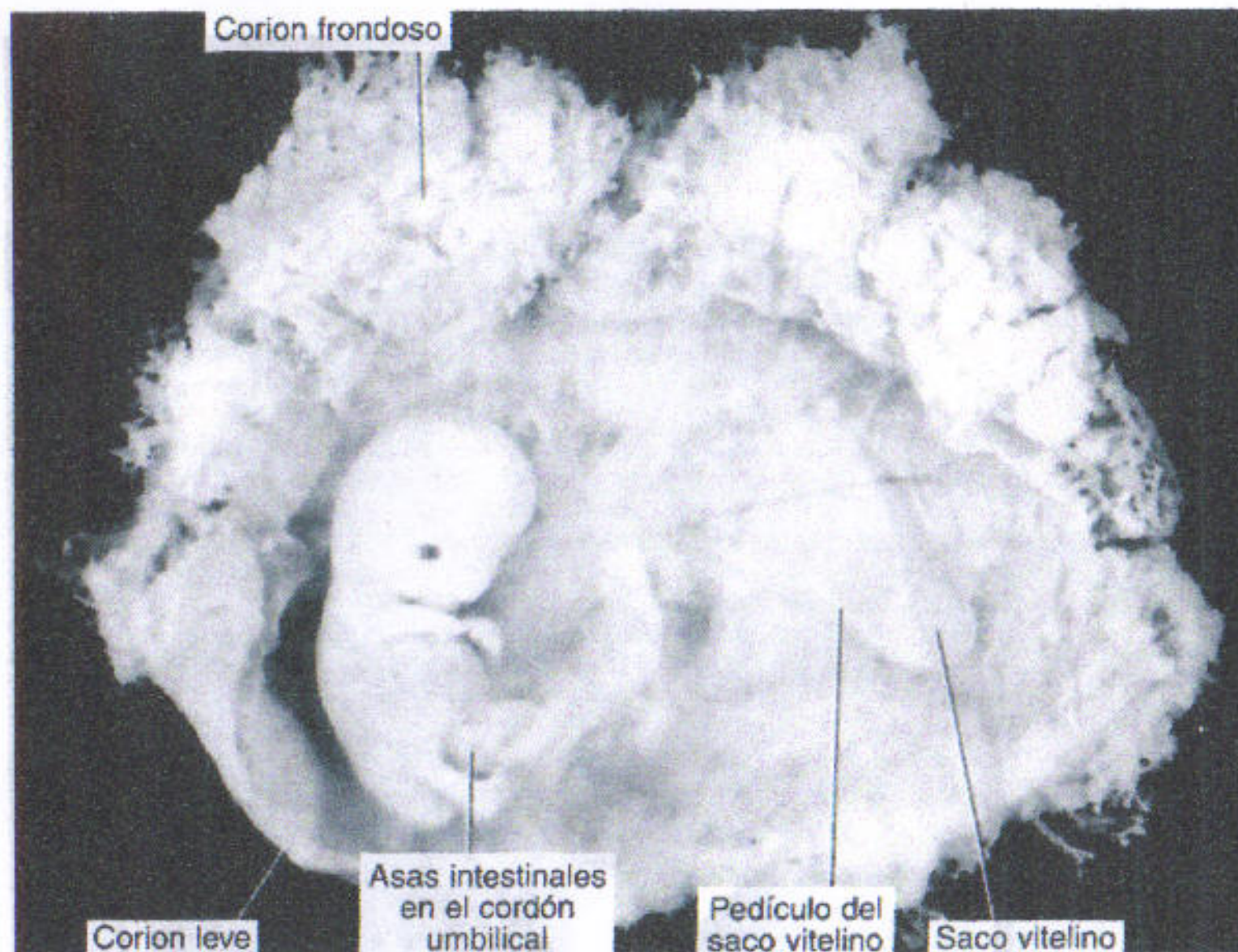


Fig. 6-1. Feto de 9 semanas. Obsérvese el gran tamaño de la cabeza en comparación con el resto del cuerpo. En la cavidad coriónica pueden verse el saco vitelino y el pedículo del saco vitelino muy largo. Se advierten el cordón umbilical y la hernia de las asas intestinales. Un lado del corion presenta muchas vellosidades (corion frondoso), en tanto que el otro es casi liso (corion leve).

CAMBIO SEGÚN LOS MESES

Una de las modificaciones más notables que tienen lugar durante la vida fetal es que el desarrollo de la cabeza se vuelve relativamente más lento en comparación con el del resto del cuerpo. Al comenzar el tercer mes, la cabeza constituye aproximadamente la mitad de la longitud V-N (fig. 6-1, 6-2); hacia el comienzo del quinto mes le corresponde una tercera parte y en el momento del nacimiento alrededor de una cuarta parte de la longitud V-T (fig. 6-2). En consecuencia, con el tiempo, el crecimiento del cuerpo se acelera mientras que el de la cabeza se torna más lento.

Durante el **tercer mes**, la cara adquiere aspecto más humano (figs. 6-3 y 6-4). Los ojos, en un principio orientados lateralmente, se desplazan hacia la superficie ventral de la cara, y las orejas se sitúan cerca de su posición definitiva a los lados de la cabeza (fig. 6-3). Las extremidades alcanzan su longitud relativa en comparación con el resto del cuerpo, aunque las inferiores son aún algo más cortas y menos desarrolladas que las superiores. A las doce semanas se encuentran los **centros de osificación primaria** en los huesos largos y del cráneo. También los genitales externos se han desarrollado lo suficiente como para que en la decimosegunda semana pueda determinarse por medio del examen (ecografía) el sexo del feto. Durante la sexta semana, **las asas intestinales producen una tumefacción voluminosa en el cordón umbilical**, pero hacia la duodécima semana se retraen hacia la cavidad abdominal. Al final del tercer mes puede desencadenarse actividad refleja en fetos

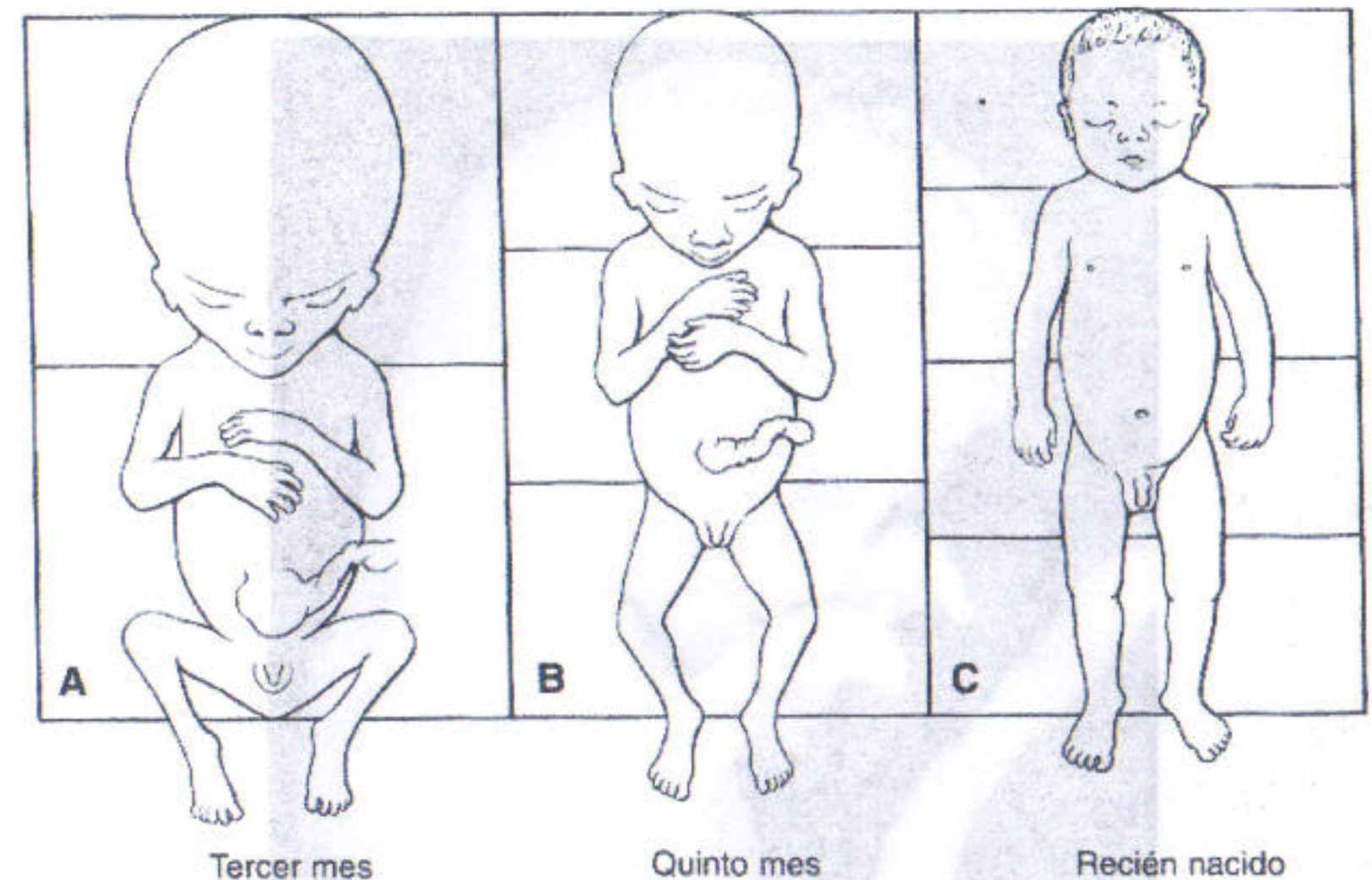


Fig. 6-2. Tamaño de la cabeza en relación con el resto del cuerpo en diferentes etapas de desarrollo.

abortados, lo cual indica actividad muscular. Sin embargo, estos movimientos son tan pequeños que la madre no los percibe.

En el curso del **cuarto y quinto mes**, el feto aumenta de longitud rápidamente (fig. 6-5 y cuadro 6-1) y al término de la primera mitad de la vida intrauterina su longitud V-N es de 15 cm, aproximadamente, esto es, más o menos la mitad de la longitud del recién nacido. No obstante, el peso del feto aumenta poco durante este período y hacia el final del quinto mes todavía no alcanza a 500 gramos.

El feto está cubierto de vello delicado, llamado **lanugo**; también son visibles las cejas y el cabello. **Durante el quinto mes los movimientos del feto suelen ser percibidos claramente por la madre.**

Durante la **segunda mitad de la vida intrauterina** el peso fetal aumenta en forma considerable, sobre todo en los últimos dos meses y medio, cuando adquiere el 50% del peso de término (alrededor de 3.200 g). Durante el **sexto mes** el feto tiene, al principio, aspecto arrugado por la falta de tejido conectivo subyacente y su piel es rojiza. Un feto nacido durante el sexto mes o en la primera mitad del séptimo tendrá gran dificultad para sobrevivir. Aunque puedan funcionar varios sistemas de órganos, el aparato respiratorio y el sistema nervioso central no se han diferenciado lo suficiente y aún no se ha establecido la coordinación entre ambos.

En los dos últimos meses se redondea el contorno corporal del feto como consecuencia del depósito de grasa subcutánea (fig. 6-6). Hacia el final de la vida intrauterina la piel está cubierta por una sustancia grasosa blanquecina (**vernix caseosa**), constituida por los productos de secreción de las glándulas sebáceas. Cuando el feto tiene 28 semanas de edad, puede sobrevivir aunque con gran dificultad.

Al finalizar el **noveno mes** el cráneo tiene mayor circunferencia que cualquier otra parte del cuerpo, hecho importante para su paso por el canal del parto. En la fecha del



Fig. 6-3. Feto de 11 semanas. El cordón umbilical aún muestra tumefacción en la base, causada por las asas intestinales herniadas. Se han desarrollado los dedos de los pies y puede identificarse el sexo del feto. El cráneo de este feto no presenta los contornos lisos normales.

nacimiento el peso del feto es de 3.000 a 3.400 g, su longitud V-N es de alrededor de 36 cm y la longitud vértice-talón de unos 50 cm. Los caracteres sexuales son notables y los testículos deben estar en el escroto.

MOMENTO DEL NACIMIENTO

La fecha del parto se indica de manera más exacta en 266 días o 38 semanas después de la fecundación. El ovocito por lo común es fecundado dentro de las 12 horas después de la ovulación. Sin embargo, espermatozoides depositados en el tracto reproductivo hasta 6 días previos a la ovulación pueden sobrevivir para fertilizar al ovocito. Así, la mayor parte de los embarazos se producen debido a relaciones sexuales ocurridas dentro de un



Fig. 6-4. Feto de 12 semanas, in utero. Obsérvese la piel extraordinariamente fina que deja ver los vasos sanguíneos. La cara posee todas las características humanas, pero las orejas todavía son primitivas. En esta etapa comienzan los movimientos fetales, aunque por lo general la madre no puede apreciarlos.

período de 6 días que terminan en el día de la ovulación. Una mujer embarazada por lo general consulta al obstetra cuando no se han presentado dos períodos menstruales sucesivos. Para entonces, su recuerdo del contacto sexual suele ser vago y es comprensible que sea difícil precisar el día de la fecundación.

El obstetra calcula la fecha del parto en 280 días o 40 semanas a partir del primer día del último período menstrual. En mujeres con períodos menstruales regulares de 28 días el

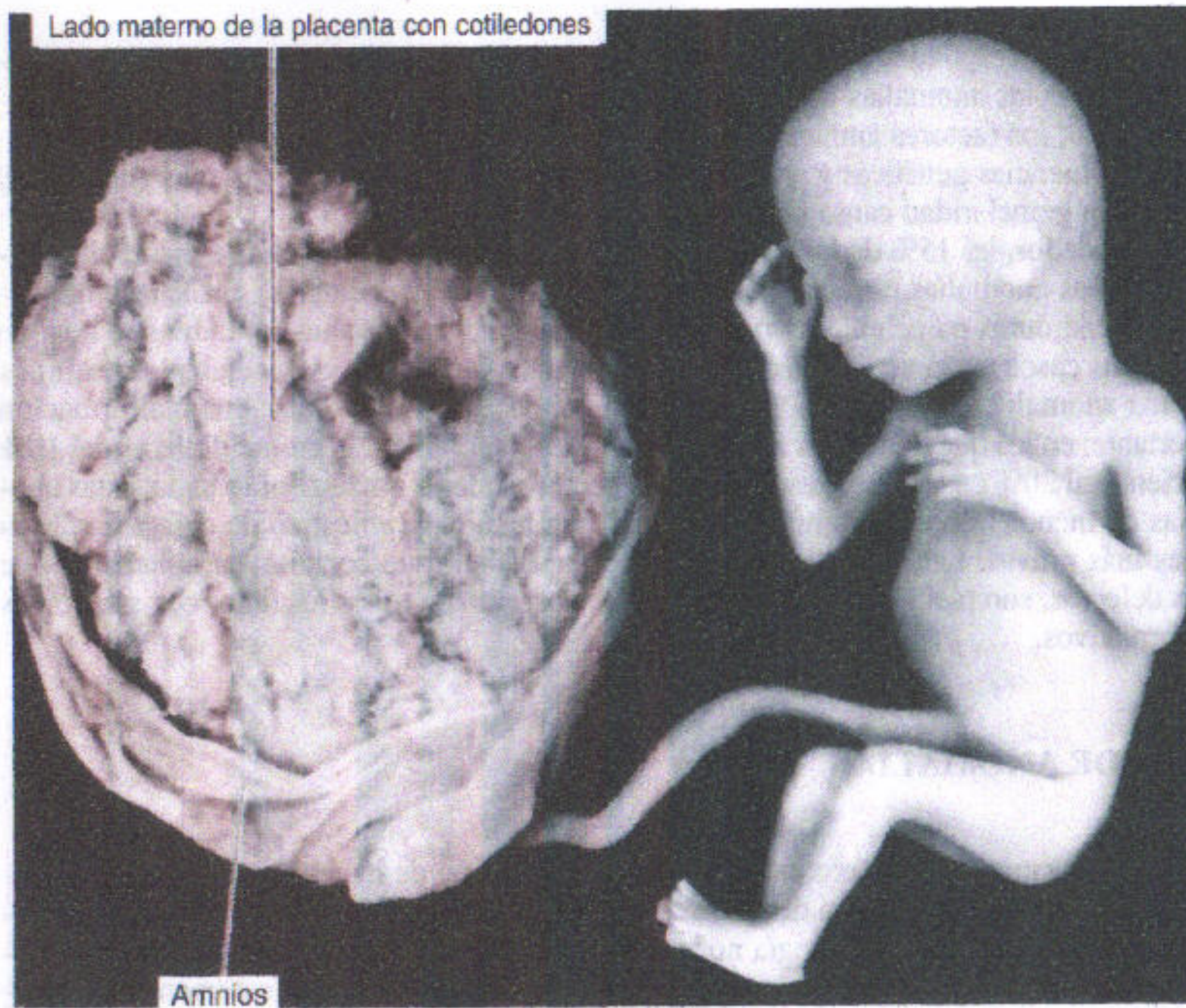


Fig. 6-5. Feto de 18 semanas unido a la placenta por el cordón umbilical. La piel del feto es delgada como consecuencia de la falta de grasa subcutánea. Nótese la placenta con los cotiledones y el amnios.

método es bastante exacto, pero cuando los ciclos son irregulares pueden cometerse importantes errores de cálculo. Se origina otra complicación cuando la mujer presenta una hemorragia de corta duración unos 14 días después de la fecundación, como consecuencia de la actividad erosiva durante la implantación del blastocisto (véase cap. 3). Por ello, no siempre resulta fácil determinar la fecha del parto. En general, la mayoría de los fetos nacen en el término de 10 a 14 días de la fecha calculada del parto. Si el nacimiento se produce mucho antes, se clasifican en **prematuros** y si lo hacen bastante después se consideran **posmaduros**.

A veces es necesario precisar la edad del embrión o de un feto pequeño. Al combinar datos sobre el comienzo del último período menstrual con la longitud, el peso y otras características morfológicas fetales típicas para un mes determinado del desarrollo, es posible hacer una estimación razonable de la edad aproximada del feto. Un parámetro útil para esta determinación es la **ecografía**, que puede proporcionar una medida exacta (1 a 2 días) de la longitud V-N durante la séptima a la decimocuarta semanas. Las mediciones que se efectúan por lo habitual en la decimosexta a la trigésima semanas son el **diámetro biparietal** (DBP), la circunferencia de la cabeza y del abdomen y la longitud del fémur. En el manejo del embarazo es importante la determinación exacta del tamaño y la edad del feto, sobre todo cuando la madre tiene la pelvis pequeña o el niño presenta un defecto congénito.

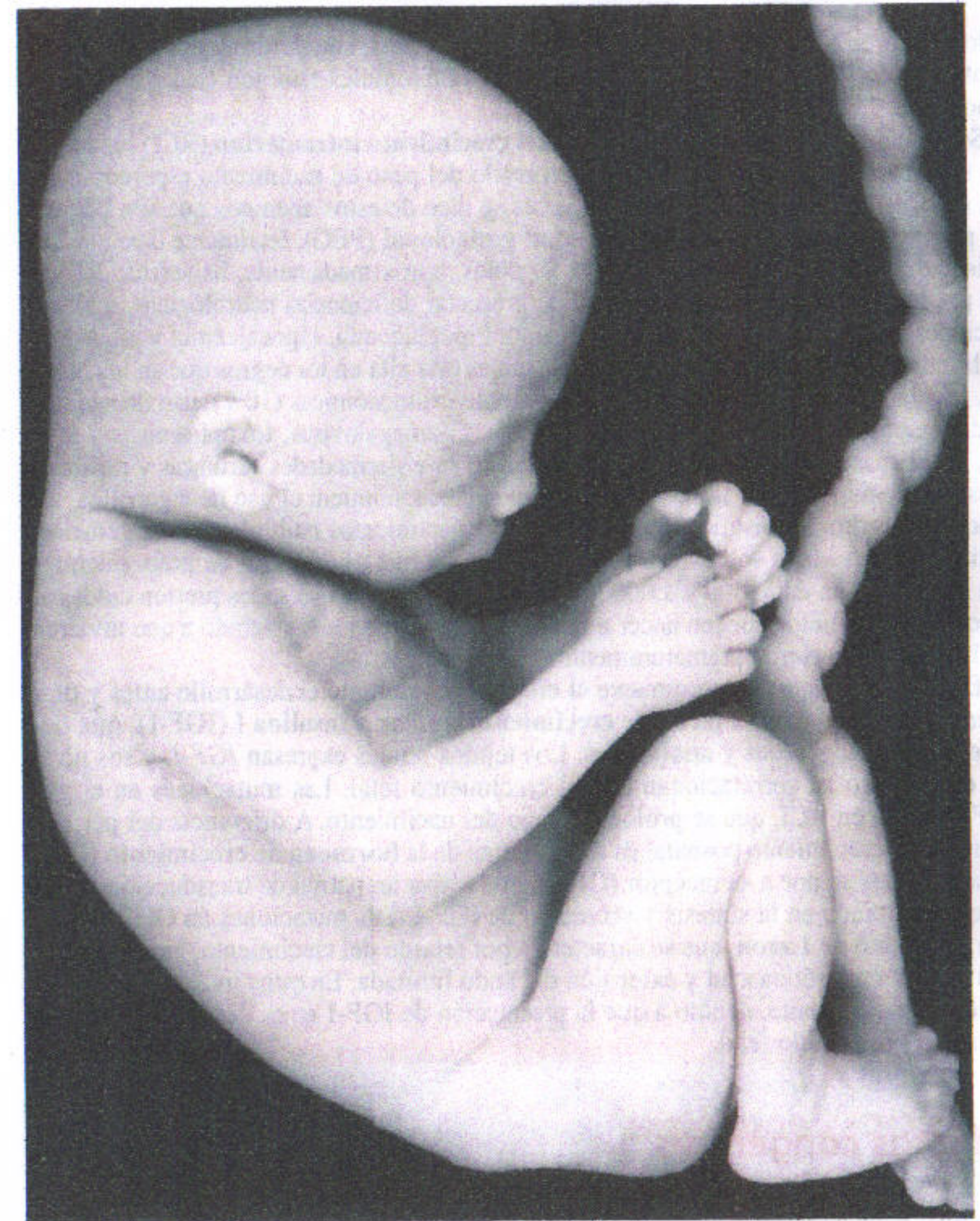


Fig. 6-6. Feto de 7 meses de edad. Es posible que este feto sobreviviera. Tiene contornos redondeados como consecuencia del depósito de grasa subcutánea. Obsérvese el enroscamiento en espiral del cordón umbilical.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Bajo peso al nacer

Hay variaciones importantes en la longitud y el peso fetales, y a veces estos valores no se corresponden con la edad calculada del feto en semanas o meses. La mayor parte

de los factores que influyen sobre la longitud y el peso son determinados genéticamente pero está comprobado que los factores ambientales también tienen un papel importante.

Se considera que han sufrido **retardo del crecimiento intrauterino (RCI)** los niños que se encuentran por debajo del 10º percentilo del peso de nacimiento esperado para una edad de gestación determinada. A veces se dice de estos neonatos que son pequeños para su edad, o **pequeños para la edad gestacional (PEG)**, fetalmente desnutridos o dismáduros. Se estima que 1 de cada 10 niños, aproximadamente, ha sufrido RCI y que por lo tanto tienen un mayor riesgo de presentar deficiencias neurológicas, malformaciones congénitas, aspiración de meconio, hipoglucemia, hipocalcemia y síndrome de dificultad respiratoria (SDR). La incidencia es más alta en los negros que en los blancos. Los factores causales comprenden anomalías cromosómicas (10%); uso de agentes teratogénicos; infecciones congénitas (rubéola, citomegalovirus, toxoplasmosis y sífilis), problemas de salud de la madre (hipertensión y enfermedades cardíacas y renales); el estado de nutrición de la madre y su nivel socioeconómico; el uso de cigarrillos, alcohol y otras drogas; insuficiencia placentaria, y nacimientos múltiples (p. ej., gemelos, trillizos). Pocas veces sobreviven fetos pequeños de menos de 500 g de peso, mientras que los que pesan entre 500 y 1.000 g pueden vivir siempre que se les presten cuidados adecuados. Los niños pueden nacer a término, pero ser pequeños debido a que tuvieron RCI, o porque nacieron prematuramente.

El principal factor que promueve el crecimiento durante el desarrollo antes y después del nacimiento es el factor de **crecimiento similar a insulina I (IGF-I)**, que **tiene efectos mitogénicos y anabólicos**. Los tejidos fetales expresan *IGF-I*, y sus niveles en el suero se correlacionan con el crecimiento fetal. Las mutaciones en el gen *IGF-I* producen RCI, que se prolonga luego del nacimiento. A diferencia del período prenatal, el crecimiento posnatal es dependiente de la **hormona de crecimiento (GH)**. Esta hormona se une a su receptor (GHR), que activa un patrón de transducción de señales, resultando en la síntesis y secreción de *IGF-I*. Las mutaciones en GHR producen **enanismo de Laron**, que se caracteriza por retardo del crecimiento, hipoplasia facial media, esclerótica azul y extensión del codo limitada. En estos individuos, el RCI es leve o está ausente, debido a que la producción de *IGF-I* no es dependiente de GH durante el desarrollo fetal.

Defectos congénitos

Defectos congénitos, malformaciones congénitas y anomalías congénitas son sinónimos que se utilizan para describir los trastornos estructurales, de la conducta, funcionales y metabólicos que ya se encuentran en el momento del nacimiento. **Teratología** (del griego *teratos*, monstruo) es la ciencia que estudia estos trastornos. En un 2 a un 3% de los nacidos vivos se encuentran anomalías estructurales importantes y otro porcentaje igual adicional se reconoce en niños al llegar a los cinco años, lo que hace un total del 4 al 6%. Los trastornos congénitos son la causa principal de mortalidad infantil, lo que representa aproximadamente el 21% de todas las muertes infantiles. Ocupan el quinto lugar como causa de muerte potencial antes de los 65 años y es un factor que contribuye de manera significativa a la discapacidad. No tienen carácter discriminatorio, puesto que las tasas de mortalidad por trastornos congénitos son iguales para asiáticos, africanos, norteamericanos, latinoamericanos, blancos e indígenas norteamericanos.

La causa es desconocida en el 40 al 60% de las anomalías congénitas. Los factores genéticos, como las anomalías cromosómicas y las mutaciones de genes representan alrededor del 15%; los factores ambientales ocasionan el 10%, aproximadamente; una combinación de influencias genéticas y ambientales (herencia multifactorial) es la causa de otro 20 a 25%, y la gemelaridad causa un 0,5 al 1%.

En alrededor del 15% de los recién nacidos se producen **anomalías de menor importancia**. Estas anomalías estructurales, como microtia (orejas pequeñas), manchas pigmentarias y hendiduras palpebrales cortas, no causan perjuicio a la salud del individuo aunque en algunos casos están acompañadas de defectos más importantes. Por ejemplo, los niños con una anomalía menor tienen una probabilidad del 3% de presentar una malformación importante; en los que tienen dos anomalías de poca importancia la probabilidad es del 10% y asciende al 20% en los que presentan tres defectos menores o más. Por lo tanto, estas anomalías de menor importancia representan indicios para el diagnóstico de defectos subyacentes más graves. Las anomalías del pabellón auricular, que constituyen indicadores de otros defectos, son fácilmente reconocibles y se observan en todos los niños con síndromes malformativos.

TIPOS DE ANOMALÍAS

Las **malformaciones** se producen durante la formación de las estructuras, es decir, durante la organogénesis. Pueden dar por resultado la falta completa o parcial de una estructura o alteraciones de su morfología normal. Las malformaciones son ocasionadas por factores ambientales o genéticos, o de ambos tipos, que actúan independientemente o en forma simultánea. La mayor parte de las malformaciones se originan durante la **tercera a la octava semana de la gestación**.

Las **disrupciones** provocan alteraciones morfológicas de las estructuras una vez formadas y se deben a procesos destructivos. Los accidentes vasculares que conducen a atresias intestinales (véase cap. 11) y los defectos producidos por bandas amnióticas (véase el cap. 7) son ejemplos de factores destructivos que producen disrupciones.

Las **deformaciones** obedecen a fuerzas mecánicas que moldean una parte del feto durante un período prolongado. El pie zambo, que se debe a la compresión en la cavidad amniótica, es un ejemplo. Con frecuencia las deformaciones afectan al sistema musculoesquelético y pueden ser reversibles en el período posnatal.

Síndrome se refiere a un grupo de anomalías que se presentan al mismo tiempo y tienen una etiología específica en común. Este término indica que se ha hecho el diagnóstico y que se conoce el riesgo de recurrencia. Por el contrario, **asociación** se refiere a la aparición no aleatoria de dos anomalías o más, que se presentan juntas con mayor frecuencia de lo que cabría esperar por probabilidad únicamente, pero cuya etiología no ha sido determinada. Son ejemplos de síndrome de este tipo: **CHARGE** (colobomas, defectos cardíacos, atresia de coanas, retardo del crecimiento, anomalías genitales y anomalías del pabellón auricular [en inglés: Colobomas, Heart defects, Atresia of the choanae, Retarded growth, Genital anomalies and Ear abnormalities]) y **VACTERL** (anomalías vertebrales, anales, cardíacas, traqueoesofágicas, renales y de las extremidades [en inglés: Vertebral, Anal, Cardiac, TracheoEsophageal, Renal and Limb anomalies]). Las asociaciones son importantes porque, si bien no constituyen un diagnóstico en sí, el reconocimiento de uno o más de uno de sus componentes promueve la búsqueda de los otros que constituyen el grupo.



Fig. 6-7. A. Niño con amelia unilateral. B. Niño con meromelia. La mano está unida al tronco por medio de un hueso de forma irregular. Las madres de ambos niños habían tomado talidomida.

FACTORES AMBIENTALES

Hasta comienzos de la década de 1940 se aceptaba que los defectos congénitos eran causados, principalmente, por factores hereditarios. Con el descubrimiento de Gregg de que la rubéola (sarampión alemán) que afectaba a la madre en los primeros meses del embarazo causaba anomalías en el embrión, se advirtió de pronto que las malformaciones congénitas en el ser humano podían también ser causadas por factores ambientales. Las observaciones de Lenz en 1961, que vinculaban las anomalías de los miembros con el sedante **talidomida**, permitieron aclarar que las drogas podían atravesar la placenta y provocar defectos congénitos (fig. 6-7). A partir de entonces se han identificado muchos agentes farmacológicos que son **teratógenos** (factores que causan defectos congénitos) (cuadro 6-2).

Principios de teratología

Los factores que determinan la capacidad de un agente para provocar defectos congénitos fueron definidos y presentados como los **principios de teratología**. Comprenden los siguientes:

1. La susceptibilidad a la teratogénesis depende del **genotipo del producto de la concepción** y de cómo esta composición genética interactúa con el ambiente. También es importante el **genoma materno** con respecto al metabolismo de la droga, su resistencia a la infección y otros procesos bioquímicos y moleculares que pueden incidir sobre el producto de la concepción.

Cuadro 6-2. Teratógenos asociados con malformaciones humanas

Teratógeno	Malformaciones congénitas
Agentes infecciosos	
Virus de la rubéola	Cataratas, glaucoma, defectos cardíacos, sordera, dientes
Citomegalovirus	Microcefalia, ceguera, retardo mental, muerte fetal
Virus herpes simple	Microftalmía, microcefalia, displasia retiniana
Virus de la varicela	Hipoplasia de los miembros, retardo mental, atrofia muscular
HIV	Microcefalia, retardo del crecimiento
Toxoplasmosis	Hidrocefalia, calcificaciones cerebrales, microftalmía
Sífilis	Retardo mental, sordera
Agentes físicos	
Rayos X	Microcefalia, espina bífida, fisura de paladar, defectos en los miembros
Hipertermia	Anencefalia
Agentes químicos	
Talidomida	Defectos en los miembros, malformaciones cardíacas
Aminopterina	Anencefalia, hidrocefalia, labio leporino y fisura de paladar
Difenilhidantoína (fenitoína)	Síndrome de la hidantoína fetal: defectos faciales, retardo mental
Ácido valproico	Defectos de tubo neural, anomalías cardíacas, craneofaciales y de las extremidades
Trimetadiona	Fisura de paladar, defectos cardíacos, anomalías urogenitales y esqueléticas
Litio	Malformaciones cardíacas
Anfetaminas	Labio leporino y fisura de paladar, defectos cardíacos
Warfarina	Condrodisplasia, microcefalia
Inhibidores de la ECA	Retardo del crecimiento, muerte fetal
Cocaína	Retardo del crecimiento, microcefalia, trastornos de la conducta, gastrosquisis
Alcohol	Síndrome alcohólico fetal, hendiduras palpebrales cortas, hipoplasia maxilar, defectos cardíacos, retardo mental
Isotretinoína (vitamina A)	Embriopatía por vitamina A: orejas pequeñas de forma anormal, hipoplasia mandibular, fisura de paladar, defectos cardíacos
Mercurio orgánico	Síntomas neurológicos múltiples: similares a la parálisis cerebral
Plomo	Retardo del crecimiento, trastornos neurológicos
Hormonas	
Agentes androgénicos (etisterona, noretisterona)	Masculinización de los genitales femeninos: fusión de los labios, hipertrofia de clitoris
Dietilestilbestrol (DES)	Malformaciones del útero, trompas y vagina superior; cáncer de vagina; malformación de testículos
Diabetes materna	Malformaciones diversas; las más comunes son los defectos cardíacos y del tubo neural

2. La susceptibilidad a los teratógenos varía según la **etapa de desarrollo en el momento de la exposición**. El período más sensible en la inducción de defectos congénitos es de la **tercera a la octava semanas** de la gestación, es decir, el período de **embriogénesis**. Cada sistema orgánico puede tener una etapa o más de susceptibilidad. Por ejemplo, la fisura de paladar puede producirse en el período de blastocisto (día 6), durante la gastrulación (día 14) y en la primera etapa de los esbozos de los miembros (quinta semana), o cuando se están formando las crestas palatinas (séptima semana). Además, en tanto que la mayoría de las anomalías se originan durante el período de embriogénesis, antes o después de esta etapa pueden producirse defectos de manera que ningún período de desarrollo es completamente seguro.
3. Las manifestaciones de desarrollo anormal dependen de la **dosis y el tiempo de exposición** a un teratógeno.
4. Los teratógenos actúan de modos específicos (**mecanismos**) sobre las células y tejidos en desarrollo para dar lugar a una embriogénesis anormal (**patogenia**). Los mecanismos pueden afectar a los procesos moleculares o bioquímicos específicos; la

patogenia puede involucrar la muerte celular, la disminución de la proliferación celular, u otros comportamientos celulares.

5. Las manifestaciones de desarrollo anormal son, además de la muerte, malformaciones, retardo del crecimiento y trastornos funcionales.

Agentes infecciosos

Los agentes infecciosos que provocan anomalías congénitas (cuadro 6-2) incluyen un cierto número de virus. La **rubéola** es en general el principal problema, pero la capacidad para detectar títulos de anticuerpos en el suero y el desarrollo de una vacuna han disminuido significativamente la incidencia de malformaciones congénitas debidas a esta causa. En la actualidad, aproximadamente el 85% de las mujeres son inmunes.

El **citomegalovirus** es una amenaza grave. A menudo, la madre no presenta síntomas, pero los efectos sobre el feto pueden ser devastadores. Con frecuencia la enfermedad es mortal cuando afecta al embrión o al feto, pero en caso de que éste sobreviva, la meningoencefalitis causada por este virus puede provocar retardo mental.

El **herpes simple**, la **varicela** y el **virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)** son virus que pueden provocar anomalías congénitas. Son raras las anomalías inducidas por herpes y a menudo la infección es transmitida como una enfermedad venérea al niño durante el parto. De la misma forma, el HIV (la causa de síndrome de inmunodeficiencia adquirida o SIDA) parece tener un potencial teratogénico bajo. La incidencia de anomalías congénitas en la infección por varicela es del 20%.

Otras infecciones virales e hipertermia

Se han descrito malformaciones consecutivas a la infección materna por virus del sarampión, parotiditis, hepatitis, poliomielitis, ECHO, coxsackie e influenza. Sin embargo, algunos estudios prospectivos indican que el índice de malformaciones como consecuencia de estos agentes es muy reducido o nulo.

Un factor agregado con respecto a estos y otros agentes infecciosos es que la mayor parte de ellos son **pirógenos** y se atribuye influencia teratogénica al aumento de la temperatura corporal (**hipertermia**). En un informe, 7 de 63 (11%) niños con anencefalia, nacieron de madres con antecedentes de hipertermia en la etapa de cierre de los pliegues neurales en el embrión. Es interesante señalar que en dos de estos casos el episodio de hipertermia estaba aparentemente relacionado con un baño de sauna que tomó la embarazada y no con una infección.

La **toxoplasmosis** y la **sífilis** provocan malformaciones congénitas. La carne poco cocida, los animales domésticos, especialmente los gatos y su materia fecal contaminada, en la tierra, pueden transportar el parásito *Toxoplasma gondii*, que es un protozoario. Una de las principales características de la infección fetal por toxoplasmosis son las calcificaciones cerebrales.

Radiación

La **radiación ionizante** mata rápidamente las células que se encuentran proliferando. Por ende es un potente teratógeno, que produce prácticamente todo tipo de anomalía congénita dependiendo de la dosis y el estado de desarrollo del producto de la concepción en el momento de la exposición. Las radiaciones provenientes de las explosiones nucleares también son teratogénicas. Entre las mujeres que se hallaban embarazadas, y sobrevivieron,

cuando se produjo el estallido de las bombas atómicas en Hiroshima y Nagasaki, el 28% abortó y el 25% dio a luz niños que murieron en el primer año de vida; además, el 25% presentó graves anomalías congénitas que comprometían al sistema nervioso central. La radiación es también un agente mutagénico, pudiendo derivar en alteraciones genéticas de las células germinales y sus subsiguientes malformaciones.

Agentes químicos

Es difícil valorar el papel de los agentes químicos y de los fármacos en la producción de anomalías en el ser humano, por dos razones: a) porque la mayor parte de los estudios son retrospectivos, y dependen de la memoria de la paciente para determinar los antecedentes relacionados con la exposición a ellos, y b) por la gran cantidad de drogas farmacéuticas que utiliza la mujer embarazada. En un estudio llevado a cabo por los National Institutes of Health de los Estados Unidos se descubrió que las mujeres embarazadas toman 900 drogas diferentes, con un promedio de 4 por persona. Únicamente el 20% de las grávidas no tomó ninguna droga durante el período de gestación. Aun así, y a pesar del uso difundido de agentes químicos, sólo se han identificado por su acción teratogénica sobre el niño algunas pocas de las numerosas drogas que se utilizan durante el embarazo. Un ejemplo es la **talidomida**, medicamento antiemético y somnífero. En 1961 se advirtió en Alemania Occidental un aumento brusco de la frecuencia de **amelia** y **meromelia** (falta total o parcial de las extremidades), anomalías hereditarias poco frecuentes (fig. 6-7). Ello motivó que se estudiaran las historias prenatales de los chicos afectados y se descubrió que muchas mujeres habían recibido talidomida al comienzo del embarazo. La relación causal entre talidomida y meromelia se descubrió sólo por el carácter poco común de la anomalía; de haberse tratado de un defecto de tipo corriente, como las malformaciones cardíacas o el labio leporino, podría haber pasado inadvertida su relación con la droga.

Otras drogas con potencial teratogénico son: los anticonvulsivantes **difenilhidantoína (fenitoína)**, **ácido valproico** y **trimetadiona**, que usan las mujeres **epilépticas**. Específicamente, trimetadiona y difenilhidantoína producen un amplio espectro de anomalías que conforman diferentes patrones de dismorfogénesis conocidos como los síndromes de la **trimetadiona** y de la **hidantoína fetal**. Las hendiduras faciales son comunes en estos síndromes. El ácido valproico también causa anomalías craneofaciales pero tiene una particular tendencia a provocar defectos del tubo neural.

Las **drogas antipsicóticas y ansiolíticas** (tranquilizantes mayores y menores, respectivamente) producen, al parecer, malformaciones congénitas. Se atribuye efecto teratogénico a los antipsicóticos **fenotiazina** y **litio**, y si bien en el caso de la primera las pruebas son contradictorias, ese efecto está mejor documentado en lo que se refiere al litio. En cualquier caso, todo indica que el empleo de estas drogas durante el embarazo acarrea un alto riesgo.

Se hicieron observaciones análogas con los ansiolíticos **meprobamato**, **clordiazepóxido** y **diazepam (Valium)**. En un estudio prospectivo se observó la aparición de graves anomalías en el 12% de los hijos de mujeres que recibieron meprobamato y en el 11% de las que tomaron clordiazepóxido, en comparación con el 2.6% en controles. Del mismo modo, los estudios retrospectivos con el diazepam demostraron un incremento hasta cuatro veces mayor de labio leporino con fisura de paladar o sin ésta, en los hijos de mujeres que tomaron la droga durante el embarazo.

De los **anticoagulantes**, la **warfarina** es un teratógeno mientras que la **heparina** aparentemente no lo es. Los **agentes antihipertensivos** que inhiben la **enzima convertidora de angiotensina (inhibidores de la ECA)** producen retardo del crecimiento, disfunción renal, muerte fetal y oligohidramnios.

Además de las drogas que hemos considerado con algún detalle, se recomienda prudencia en el uso de otros compuestos que podrían dañar al embrión o al feto. Se destacan entre ellos el propiltiouracilo y el yoduro de potasio (bocio y retardo mental); la estreptomina (sordera); las sulfamidas (kernicterus); el antidepresivo imipramina (deformaciones de los miembros); las tetraciclinas (anomalías de los huesos y de los dientes); las anfetaminas (fisuras en la cavidad bucal y anomalías cardiovasculares), y la quinina (sordera). Por último, se ha ido acumulando evidencia de que la **aspirina** (salicilatos), que es el fármaco que se toma con mayor frecuencia durante el embarazo, resulta potencialmente perjudicial para el desarrollo del feto si se emplean grandes dosis.

Uno de los mayores problemas de la sociedad actual es el efecto de drogas tales como la LSD (dietilamida del ácido lisérgico), la PCP (fenciclidina, "polvo de ángel"), marihuana, alcohol y cocaína. En el caso de la LSD hay informes de anomalías de las extremidades y malformaciones del sistema nervioso central. No obstante, la profunda revisión de más de 100 publicaciones permitió llegar a la conclusión de que la LSD pura, en dosis moderadas, no tiene acción teratogénica y no ocasiona daño genético. De igual modo, faltan pruebas concluyentes del efecto teratogénico de la marihuana y la PCP. En cuanto a la **cocaína**, hay informes de que causa un número de anomalías congénitas, probablemente debido a su acción como vasoconstrictor, que lleva a la hipoxia.

Existe una asociación bien documentada entre la ingestión de **alcohol** en la madre y las anomalías congénitas del hijo. Estas malformaciones, junto con el retardo mental y la falta de crecimiento, componen el **síndrome alcohólico fetal (SAF)** (fig. 6-8). Aun el consumo moderado de alcohol durante el embarazo puede resultar perjudicial para el desarrollo del embrión. El sistema nervioso central es particularmente sensible al alcohol, pudiendo, a partir de la exposición a éste, generarse **trastornos del desarrollo neural relacionados con el alcohol**. La incidencia del síndrome alcohólico fetal y de los trastornos del desarrollo neural relacionados con el alcohol, en conjunto es de 1 en 100 nacidos vivos. Además, **el alcohol es la principal causa de retardo mental**.

El consumo de tabaco no ha sido vinculado con defectos congénitos importantes. Sin embargo, el tabaquismo contribuye al retardo del crecimiento intrauterino y al parto prematuro. También existen evidencias de que ocasiona trastornos de la conducta.

Se demostró que la **isotretinoína (ácido 13-*cis*-retinoico)**, un análogo de la vitamina A ocasiona un cuadro característico de malformaciones denominado **embriopatía por isotretinoína o por vitamina A**. Esta droga está indicada para el tratamiento del acné quístico y otras dermatosis crónicas, pero es altamente teratogénica y puede producir prácticamente todo tipo de malformaciones. El uso tópico de retinoides, tal como etretinato, potencialmente pueden provocar anomalías. A pesar del reciente apoyo para el uso de complejos multivitamínicos que contienen ácido fólico, hay consenso de que la sobredosis de suplementos vitamínicos puede ser perjudicial, debido a que la mayor parte contiene 8.000 UI de vitamina A. Es controversial qué dosis es potencialmente perjudicial, pero la mayoría de los científicos están de acuerdo en que el nivel umbral para la teratogenicidad es de 25.000 UI.

Hormonas

Agentes androgénicos. En el pasado, los progestágenos sintéticos se han empleado con frecuencia durante la gestación para prevenir el aborto. La etisterona y la noretisterona, ambas progestágenos, tienen apreciable actividad androgénica y existen informes de muchos casos de masculinización de los genitales de embriones de sexo femenino. Las anomalías consistieron en aumento del volumen del clitoris asociado con fusión de grado variable de los pliegues labioescrotales.



Fig. 6-8. A. Rasgos característicos de un niño con síndrome alcohólico fetal. **B.** Niño con síndrome alcohólico fetal que presenta muchos de los rasgos señalados en el dibujo. Estos chicos también pueden tener defectos de los miembros y cardiovasculares.

Perturbadores endocrinos. Los **perturbadores endocrinos** son agentes exógenos que interfieren con las acciones reguladoras de las hormonas que controlan el desarrollo normal. La mayor parte de estos agentes frecuentemente interfieren con la acción del estrógeno a través de su receptor, causando anomalías del desarrollo del sistema nervioso central y del tracto reproductivo. Se sabe desde hace un tiempo que el **dietilestilbestrol**, estrógeno sintético que se usaba para prevenir el aborto, aumenta la frecuencia de carcinoma de la vagina y del cuello del útero en mujeres que habían sido expuestas en la etapa intrauterina de su vida. Además, un elevado porcentaje de estas mujeres presentó disfunción

del mecanismo de la reproducción debida, en parte, a anomalías congénitas del útero, de las trompas y de la porción superior de la vagina. También pueden resultar afectados por esa exposición en el útero, los embriones de sexo masculino, como ha quedado comprobado por el aumento de anomalías de los testículos y a través de resultados anormales de los análisis de semen en estos individuos. No obstante, a diferencia de lo que ocurre en la mujer, los hombres no presentan mayor riesgo de desarrollar carcinomas del aparato genital.

Actualmente, los estrógenos ambientales son una preocupación, y se están realizando numerosos estudios para determinar sus efectos sobre el no nacido aún. La disminución del número de espermatozoides y el aumento de la incidencia de cáncer testicular, hipospadias y otras anomalías del tracto reproductivo en humanos, junto con anomalías documentadas del sistema nervioso central (masculinización de cerebros femeninos y feminización de cerebros masculinos) en otras especies con alto grado de exposición ambiental, aumentaron el conocimiento de los posibles efectos nocivos de estos agentes. Muchos de ellos provienen de químicos usados con propósitos industriales y como pesticidas.

Anticonceptivos orales. Las **píldoras anticonceptivas**, que contienen estrógenos y progestágenos, tienen aparentemente bajo potencial teratogénico. Sin embargo, dado que otras hormonas como el dietilestilbestrol, producen anomalías, se deberá suspender el uso de anticonceptivos orales ante la sospecha de un embarazo.

Cortisona. Se ha comprobado repetidamente por medio de experimentos que la cortisona inyectada a ratonas y conejas en determinados períodos de la preñez aumenta la frecuencia de fisura de paladar en la descendencia. Sin embargo, hasta el presente no se demostró que la cortisona sea un factor ambiental que cause fisura de paladar en el ser humano.

Enfermedad materna

Diabetes. Las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono durante la gestación en la madre diabética aumentan la frecuencia de mortinatos, muerte neonatal, lactantes anormalmente grandes y malformaciones congénitas. El riesgo de malformaciones congénitas en los hijos de mujeres diabéticas es de tres a cuatro veces mayor que en la descendencia de mujeres no diabéticas, y se ha comunicado hasta un 80% cuando la enfermedad de la madre había sido muy prolongada. Se observaron diversas anomalías congénitas, incluyendo la disgenesia caudal (sirenomelia).

No se conocen con exactitud los factores que ocasionan estas deformaciones, aun cuando algunas pruebas indican cierto papel de la alteración de los niveles de glucosa y que la **insulina** no es teratogénica. En este sentido parece que existe una relación importante entre la gravedad y la duración de la enfermedad de la madre y la frecuencia de malformaciones en el hijo. Asimismo, el control estricto del metabolismo materno con **insulinoterapia** agresiva desde antes de la concepción, reduce la tasa de anomalías congénitas. No obstante, este tratamiento aumenta la frecuencia y gravedad de los **episodios hipoglucémicos**. Se ha demostrado por medio de numerosos estudios en animales que durante las etapas de gastrulación y neurulación, los embriones de mamíferos dependen de la glucosa como fuente de energía, de modo que estos episodios de hipoglucemia, aunque sean breves, son teratogénicos. En consecuencia se recomienda prudencia en el manejo de la mujer diabética embarazada. En el caso de diabetes no insulino dependiente se pueden emplear **agentes hipoglucemiantes orales**. Estos agentes incluyen las sulfonilureas y las biguanidas, ambas consideradas teratogénicas.

Fenilcetonuria. Las madres con **fenilcetonuria**, que poseen deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa, presentan un aumento de las concentraciones séricas de fenilalanina, cuyo riesgo es el de dar a luz un niño con retardo mental, microcefalia y defectos

cardíacos. Las mujeres que padecen esta enfermedad, reducen el riesgo de fenilcetonuria para sus hijos a niveles observados en la población general, si practican una dieta con bajo contenido en fenilalanina antes de la concepción.

Carencias nutricionales

Aun cuando en animales de laboratorio se ha comprobado que muchas deficiencias nutricionales, sobre todo vitamínicas, son teratogénicas, no hay pruebas concluyentes de que lo sean en el ser humano. Con excepción del **cretinismo endémico**, que guarda relación con la carencia de **yodo** en la madre, no se han descubierto en el ser humano analogías de la experimentación en animales. Sin embargo, las evidencias sugieren que la nutrición materna deficiente antes y durante el transcurso de la gestación contribuye al bajo peso al nacimiento y a defectos congénitos.

Hipoxia

La hipoxia causa anomalías congénitas en una gran variedad de animales experimentales. No se ha comprobado si ello es válido también para el ser humano. Aun cuando los niños que nacen en zonas bastante elevadas suelen pesar menos y ser más pequeños que los nacidos a nivel del mar, no se ha observado aumento de la frecuencia de anomalías congénitas. Además, las mujeres con enfermedades cardiovasculares cianóticas a menudo dan a luz niños pequeños, pero por lo general sin anomalías congénitas manifiestas.

Metales pesados

Hace unos años, investigadores advirtieron en Japón que cierto número de mujeres cuya dieta consistía principalmente en pescado, habían dado a luz niños con síntomas neurológicos múltiples semejantes a los de la parálisis cerebral. Estudios posteriores revelaron que los pescados contenían una concentración anormalmente grande de **mercurio orgánico**, que era derramado en la bahía de Minamata y otras aguas costeras de Japón por grandes industrias. Muchas de las mujeres no presentaban síntomas, lo cual indica que el feto era más sensible al mercurio que la madre. En los Estados Unidos se efectuaron observaciones análogas en un caso en el cual se hizo aspersión de las plantas de maíz con un fungicida que contenía mercurio, se dio como alimento el maíz a cerdos y la carne fue consumida ulteriormente por una embarazada. De manera análoga es probable que en Irak varios millares de niños hayan resultado afectados después que las madres comieron cereales tratados con fungicidas que contenían mercurio.

Se ha relacionado el **plomo** con un aumento de la tasa de abortos, retardo del crecimiento y trastornos neurológicos.

MEDIADORES DE LA TERATOGENESIS MASCULINA

Numerosos estudios han indicado que la exposición a químicos y a otros agentes, como etilnitrosourea y radiación, pueden provocar mutaciones en las células germinales masculinas. Las investigaciones epidemiológicas han relacionado la ocupación paterna y la exposición a mercurio ambiental, plomo, solventes, alcohol, humo de cigarrillo, y otros compuestos, con aborto espontáneo, bajo peso al nacer y defectos congénitos. El riesgo de tener hijos con defectos de las extremidades y del tubo neural, y síndrome de Down esta

aumentado con la edad paterna avanzada. Sorprendentemente, hombres jóvenes con menos de 20 años, poseen también un riesgo relativamente alto de ser padres de un hijo con defectos congénitos. A pesar de que es bajo el riesgo de desarrollo de toxicidad mediado por el padre, los datos indican que es real. Los mecanismos que generan toxicidad incluyen transferencia de agentes al fluido seminal, contaminación en el hogar a partir de químicos traídos a la casa por el padre, mutaciones de células germinales y la impronta genómica (la mezcla relativa de genes maternos y paternos).

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Prevención de los defectos congénitos

Es importante recordar que muchos trastornos congénitos pueden prevenirse. Por ejemplo, los complementos de sal o agua yodada previenen el retardo mental y las deformaciones óseas que acompañan al **cretinismo**. El control metabólico estricto de la mujer diabética o fenilcetonúrica antes de la concepción reduce la frecuencia de defectos de nacimiento en los hijos. Los **complementos de folato** disminuyen la frecuencia de defectos del tubo neural, como espina bífida y anencefalia. La abstinencia de alcohol y otras drogas durante **todos** los períodos del embarazo hacen que la incidencia de defectos congénitos sea menor. Un denominador común para todas las estrategias de prevención es comenzar las intervenciones **previamente a la concepción**. De esta forma, también se puede ayudar a prevenir el bajo peso al nacer.

Es importante que el médico, cuando recete algún fármaco a una mujer que se encuentra en edad fértil, considere la posibilidad de embarazo y la teratogenicidad potencial del compuesto. En los últimos tiempos han nacido centenares de niños con graves defectos craneofaciales, cardíacos y del tubo neural producidos por **retinoides (embriopatía por vitamina A)**. Estos compuestos se emplean en el tratamiento del acné quístico (isotretinoína, ácido 13-*cis*-retinoico) aunque también es eficaz su uso externo (**Retin-A**) para el acné común y para reducir las arrugas. Los preparados orales son altamente teratogénicos y existen pruebas recientes que indican que también las aplicaciones tópicas pueden causar anomalías. Como las pacientes con acné por lo general son jóvenes y pueden tener una vida sexualmente activa, deben usar estos agentes con mucha prudencia.

Diagnóstico prenatal

El perinatólogo dispone de varios métodos para evaluar el crecimiento y el desarrollo del feto en el útero. Estas técnicas, combinadas, permiten detectar malformaciones, anomalías cromosómicas y el crecimiento del feto en general. El procedimiento menos traumático de todos ellos es la **ecografía**, en la cual se emplea el ultrasonido para obtener imágenes de la placenta y del feto. Mediante el barrido ultrasónico se puede determinar el tamaño y la posición de la placenta y del feto, embarazos múltiples y malformaciones del feto tales como defectos del tubo neural, cardíacos y de pared abdominal (fig. 6-9A, B).

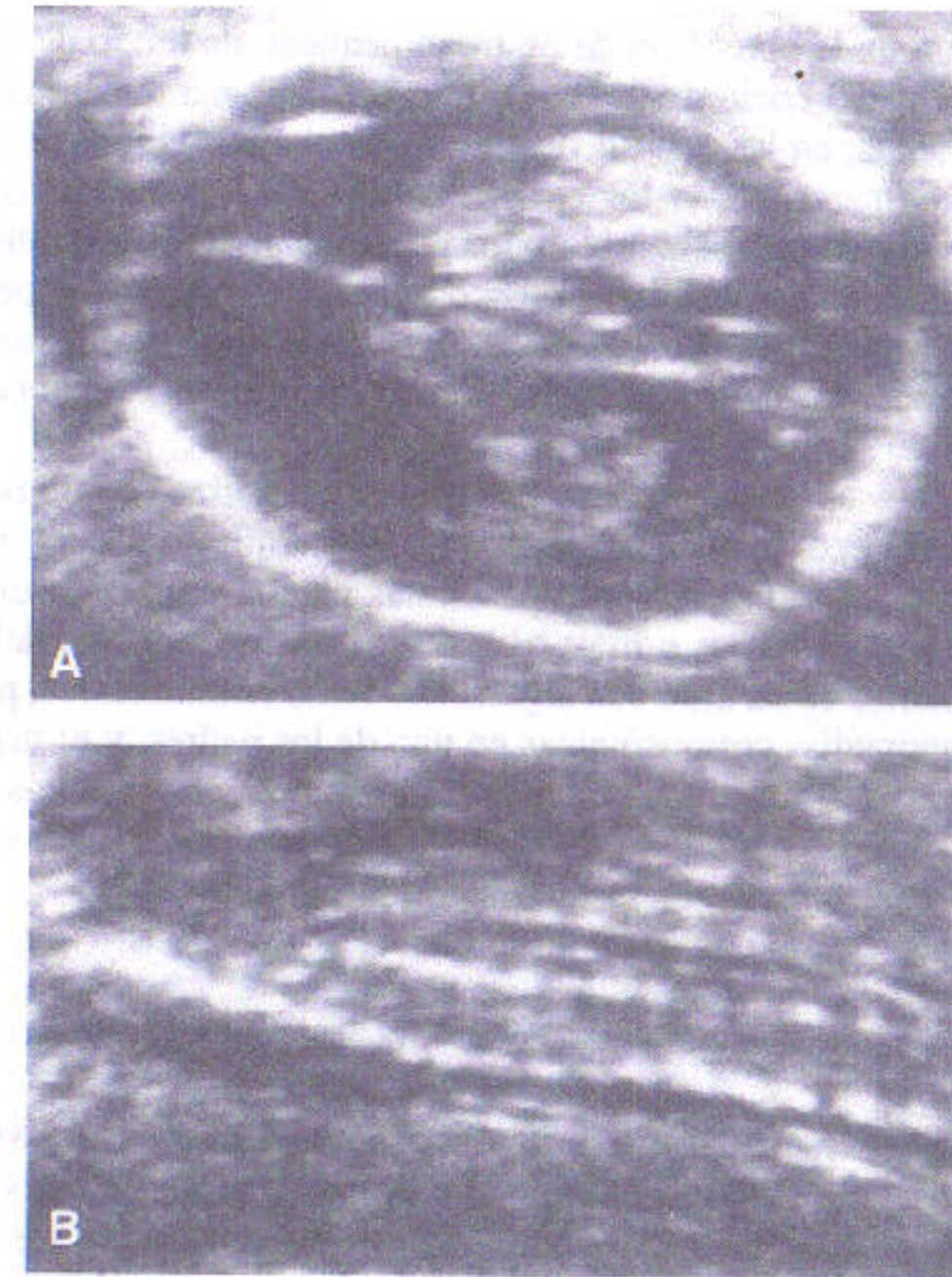


Fig. 6-9. Ecografías de la cabeza (A) y de la columna vertebral (B) de un niño normal a los 7 meses de gestación. El empleo de esta técnica puede proporcionar una estimación de la edad fetal y permite detectar algunas malformaciones como los defectos del tubo neural.

Otro método se basa en la extracción de líquido amniótico y se denomina **amniocentesis**. Se introduce una aguja a través de la pared abdominal y el útero de la madre hasta llegar a la cavidad amniótica. Se retiran aproximadamente 20 a 30 mL de líquido; por eso generalmente no se realiza este procedimiento antes de las catorce semanas de gestación, porque antes de este tiempo la cantidad de líquido amniótico sería insuficiente. Se analiza el líquido para determinar la presencia de **alfafetoproteína (AFP)**, proteína fetal que aparece en altas concentraciones en el líquido amniótico cuando el feto presenta defectos abiertos del tubo neural (véase cap. 19), por ejemplo espina bífida, anencefalia y malformaciones abdominales como gastrosquisis y onfalocele (véase cap. 13). (La AFP se encuentra también en el suero materno y puede medirse en éste, pero los resultados no son tan exactos como los obtenidos con líquido amniótico.) Se efectúa el cultivo de las células fetales que aparecen en el líquido amniótico y se procede al análisis de anomalías cromosómicas. De esta manera es posible identificar alteraciones cromosómicas importantes, como traslocaciones, roturas, trisomías o monosomías. Mediante el empleo de coloraciones especiales, como la de Giemsa, se puede efectuar el bandeo específico de cada cromosoma (véase cap. 1). Además, como se está logrando el secuenciamiento más completo del genoma humano, se puede recurrir al Southern blot para efectuar un análisis más detallado de la estructura del DNA.

Otra técnica se basa en la obtención de un trozo pequeño de tejido de vellosidad coriónica (**biopsia de vellosidad coriónica**). Este tejido contiene numerosas células fetales en proceso de división rápida, en las que puede efectuarse el análisis inmediato de anomalías cromosómicas y bioquímicas, como los errores congénitos del metabolismo. El método ofrece las ventajas de que puede realizarse en los primeros periodos del embarazo (8 semanas) y la rapidez de los estudios celulares puesto que no es necesario esperar el resultado de los cultivos. Es conveniente la pronta detección de anomalías en el caso de que hubiera que tomar decisiones para interrumpir la gestación. Su desventaja es que no permite determinar los niveles de AFP.

En general estas técnicas de diagnóstico prenatal no se utilizan como rutina (aun cuando la accesibilidad de la ecografía la ha llevado a ser de rutina), y están reservados a los embarazos de alto riesgo. Las indicaciones para estas pruebas comprenden: a) edad avanzada de la madre, es decir, 35 años o más; b) antecedentes de defectos del tubo neural en la familia; c) parto anterior de un niño con alguna anomalía cromosómica, por ejemplo, síndrome de Down; d) anomalías cromosómicas en uno de los padres, y e) madres portadoras de enfermedades de carácter recesivo ligadas al cromosoma X. Los riesgos inherentes a estas pruebas son pequeños. La pérdida fetal por amniocentesis es del 0,5% aproximadamente, y por obtención de muestras de vellosidades coriónicas del 0,8%.

RESUMEN

El período fetal se extiende desde la novena semana hasta el nacimiento y se caracteriza por el rápido crecimiento del cuerpo y la maduración de los sistemas orgánicos. El crecimiento en longitud es especialmente notable durante los meses tercero, cuarto y quinto (5 cm por mes, aproximadamente), en tanto que el aumento de peso es más llamativo durante los dos últimos meses de la gestación (700 g por mes, aproximadamente) (cuadro 6-1).

Un cambio sorprendente es el crecimiento relativamente lento de la cabeza. En el tercer mes tiene aproximadamente la mitad de la longitud vértice-nalga, hacia el quinto mes el tamaño de la cabeza representa alrededor de un tercio de la longitud vértice-talón y en el momento del nacimiento, un cuarto de ésta (fig. 6-2).

Durante el quinto mes los movimientos fetales son percibidos claramente por la madre y el feto se halla cubierto por un fino vello.

Un feto nacido durante el sexto mes o a principios del séptimo tendrá dificultad para sobrevivir, sobre todo porque el aparato respiratorio y el sistema nervioso central no se han diferenciado en grado suficiente.

En general, la **duración de la gestación** para producir un feto de término se considera que es de **280 días o 40 semanas después del primer día de la última menstruación o, más exactamente, 266 días o 38 semanas después de la fecundación.**

Muchos factores pueden tener interacción con el embrión en proceso de diferenciación y de crecimiento. Sin embargo, el resultado no siempre es una **malformación macroscópica**. En algunos casos, el agente teratogénico es tan tóxico, o puede afectar de manera tan profunda a un órgano vital del embrión o del feto, como para provocar su **muerte**. En otros casos la influencia ambiental es tan escasa que el embrión o el feto logran sobrevivir, aunque resulten afectados algunos sistemas orgánicos. Esto puede ocasionar **retardo del crecimiento** parcial o completo, o una **alteración funcional** como el retardo mental.

Son conocidos diversos agentes (cuadro 6-2) que producen anomalías congénitas en el 2 al 3%, aproximadamente, de todos los nacidos vivos. Estos agentes incluyen los virus,

tales como el de la rubéola y el citomegalovirus; las radiaciones; fármacos como la talidomida, la aminopterina, los compuestos anticonvulsivantes, antipsicóticos y ansiolíticos; las drogas llamadas sociales, como la PCP, el tabaco y el alcohol; hormonas, por ejemplo, el dietilestilbestrol y la diabetes materna. Los efectos de los teratógenos dependen del **genotipo materno y del fetal, del período de desarrollo** en el momento en que se produce la exposición, y de la **dosis y el tiempo de exposición** al agente. La mayor parte de las anomalías congénitas se producen durante el **período de embriogénesis (período teratogénico, tercera a octava semana)**, pero el feto es susceptible también en etapas anteriores o ulteriores, de modo que ningún período de la gestación está completamente exento de riesgo. Es posible la **prevención** de muchos defectos congénitos, pero esto depende del inicio de medidas preventivas antes de la concepción y la toma de conciencia por parte del médico y de las mujeres en edad fértil, de los riesgos inherentes.

Existen varias técnicas de estudio prenatal que comprenden: **ecografía, amniocentesis y muestra de vellosidad coriónica**. Estos procedimientos se usan para determinar el crecimiento placentario y fetal y detectar anomalías congénitas y anomalías cromosómicas. En general están reservadas a los embarazos de alto riesgo.

PROBLEMAS A RESOLVER

1. La amniocentesis revela cifras elevadas de alfafetoproteína. ¿Qué debería incluir el diagnóstico diferencial y cómo podría establecerse el diagnóstico definitivo?
2. Una mujer de 40 años tiene un embarazo de ocho semanas, aproximadamente. ¿Qué pruebas existen para determinar si su hijo tiene síndrome de Down? ¿Cuáles son las ventajas de cada una de las técnicas y cuáles son sus riesgos?
3. ¿Por qué es importante determinar el estado prenatal de un niño? ¿Cuáles son los factores maternos o familiares que podrían plantear preocupaciones acerca del bienestar del niño por nacer?
4. ¿Cuáles son los factores que influyen sobre la acción de un teratógeno?
5. Una mujer joven que se encuentra en la tercera semana de su embarazo desarrolla fiebre de 40° C pero se niega a tomar medicamentos porque teme que las drogas perjudiquen a su hijo. ¿Es eso correcto?
6. Una mujer joven que está planificando formar una familia recibe información sobre el ácido fólico y otras vitaminas. ¿Podría tomar un suplemento?, y si esto fuese correcto, ¿cuándo y cuánto debería tomar?
7. Una mujer joven diabética insulino dependiente desea programar su maternidad y le preocupan los potenciales efectos perjudiciales de su enfermedad sobre el futuro hijo. ¿Es válida su preocupación? ¿Qué le recomendaría?

Lecturas sugeridas

- Amselem S, et al.: Laron dwarfism and mutations in the growth hormone-receptor gene. *N Engl J Med* 321:989, 1989.
- Barnea ER, Hustin J, Jauniaux E (eds): *The First Twelve Weeks of Gestation*. Berlin, Springer Verlag, 1992.
- Bendich A, et al.: Influence of maternal nutrition on pregnancy outcome: public policy issues. Introduction to Part V. *Ann N Y Acad Sci* 678:284, 1993.

- Benson CB, Doubilet PM: Sonographic prediction of gestational age '91: accuracy of second-trimester and third-trimester fetal measurements. *AJR Am J Roentgenol* 157:1275, 1991.
- Boehm CE, Kazazian HH Jr: Prenatal diagnosis by DNA analysis. In Harrison MR, Golbus MS, Filly RA (eds): *The Unborn Patient: Prenatal Diagnosis and Treatment*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991.
- Brent RL, Beckman DA: Angiotensin-converting enzyme inhibitors, an embryopathic class of drugs with unique properties: information for clinical teratology counselors. *Teratology* 43:543, 1991.
- Brent RL, Holmes LB: Clinical and basic science from the thalidomide tragedy: what have we learned about the causes of limb defects? *Teratology* 38:241, 1988.
- Buehler BA, Rao V, Finnell RH: Biochemical and molecular teratology of fetal hydantoin syndrome. *Ped Neuro Genet* 12:741, 1994.
- Centers for Disease Control. Contribution of birth defects to infant mortality—United States, 1986. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 38(37):633, 1989.
- Colborn T, Dumanoski D, Myers JP: *Our Stolen Future*. New York, Dutton, 1996.
- Cooper RL, Kavlock RJ: Endocrine disrupters and reproductive development: a weight of evidence overview [review]. *J Endocrinol* 152(2):159, 1997.
- Dansky LV, Finnell RH: Parental epilepsy, anticonvulsant drugs, and reproductive outcome: epidemiologic and experimental findings spanning three decades; 2: human studies. *Reprod Toxicol* 5:301, 1991.
- Filly RA: Sonographic anatomy of the normal fetus. In Harrison MR, Golbus MS, Filly RA (eds): *The Unborn Patient: Prenatal Diagnosis and Treatment*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991.
- Generoso WM, et al.: Mutagen induced fetal anomalies and death following treatment of females within hours after mating. *Mutat Res* 199:175, 1988.
- Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS (eds): *Syndromes of the Head and Neck*. 3rd ed. New York, Oxford University Press, 1990.
- Gray LE, Osthy J: Effects of pesticides and toxic substances on behavioral and morphological reproductive development: endocrine versus nonendocrine mechanisms. *Toxicol Ind Health* 14:159, 1998.
- Gregg NM: Congenital cataract following German measles in mothers. *Trans Ophthalmol Soc Aust* 3:35, 1941.
- Haddow JE: α -Fetoprotein. In Harrison MR, Golbus MS, Filly RA (eds): *The Unborn Patient: Prenatal Diagnosis and Treatment*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991.
- Hales BF, Robaire B: Paternally mediated effects on development. In Hood RD (ed): *Handbook of Developmental Toxicology*. New York, CRC Press, 1997.
- Harrison MR, Golbus MS, Filly RA (eds): *The Unborn Patient: Prenatal Diagnosis and Treatment*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991.
- Holtzman NA: Prenatal screening for neural tube defects. *Pediatrics* 71:658, 1983.
- Jones KL (ed): *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988.
- Jones KL, Smith DW, Ulleland CN, et al: Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet* 1:1267, 1973.
- Kaufman RH, Binder GS, Gray PM, Adam E: Upper genital tract changes associated with exposure in utero to diethylstilbestrol. *Am J Obstet Gynecol* 128:51, 1977.
- Lammer EJ, et al: Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 313:837, 1985.
- Lenke RR, Levy HL: Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: an international survey of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med* 303:1202, 1980.
- Lenz W: A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology* 38:203, 1988.
- McIntosh GC, Oishi AF, Baird PA: Paternal age and the risk of birth defects in offspring. *Epidemiology* 6:282, 1995.
- Miller P, Smith DW, Shepard TH: Maternal hyperthermia as a possible cause of anencephaly. *Lancet* 1:519, 1978.
- Modanlon HE, et al: Macrosomia: maternal, fetal, and neonatal implications. *Obstet Gynecol* 55:420, 1980.
- Nash JE, Persaud TVN: Embryopathic risks of cigarette smoking. *Exp Pathol* 33:65, 1988.
- Sadler TW, Denno KM, Hunter ES III: Effects of altered maternal metabolism during gastrulation and neurulation stages of development. *Ann NY Acad Sci* 678:48, 1993.
- Sampson PD, et al: Incidence of fetal alcohol syndrome and prevalence of alcohol-related neurodevelopmental disorder. *Teratology* 56:317, 1997.
- Schmidt RR, Johnson EM: Principles of teratology. In Hood RD (ed): *Handbook of Developmental Toxicology*. New York, CRC Press, 1997.
- Seeds JW: Impaired fetal growth: definition and clinical diagnosis. *Obstet Gynecol* 64:303, 1984.
- Shenefelt RE: Morphogenesis of malformations in hamsters caused by retinoic acid: relation to dose and stage of development. *Teratology* 5:103, 1972.
- Shepard TH: *Catalog of Teratogenic Agents*. 7th ed. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1992.
- Spirit BA, Fordon LP, Oliphant M: *Prenatal Ultrasound: A Color Atlas With Anatomic and Pathologic Correlation*. New York, Churchill Livingstone, 1987.
- Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM (eds): *Human Malformations and Related Anomalies*, vols 1 and 2. New York, Oxford University Press, 1993.
- Wald N: Folic acid and prevention of neural tube defects. *Ann NY Acad Sci* 678: 112, 1993.
- Weaver DD: Inborn errors of metabolism. In Weaver DD (ed): *Catalogue of Prenatally Diagnosed Conditions*. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1989.
- Werler MM, Prober BR, Holmes LB: Smoking and pregnancy. In Sever JL, Brent RL (eds): *Teratogen Update: Environmentally Induced Birth Defect Risks*. New York, Alan R Liss, 1986.
- Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD: Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. *N Engl J Med* 333:1517, 1995.
- Wilkins L, Jones HW Jr, Holman GH, Stempfel RS Jr: Masculinization of the female fetus associated with administration of oral and intramuscular progestins during gestation: nonadrenal female pseudohermaphroditism. *J Clin Endocrinol Metab* 18:559, 1958.
- Wilson JG, Fraser FC: *Handbook of Teratology*, vols 1-3. New York, Plenum, 1977.
- Woods KA, Camach-Hubner C, Savage MO, Clark AJL: Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med* 335:13G3, 1996.

7 Membranas fetales y placenta

Cambios en el trofoblasto

Hacia el comienzo del segundo mes, el **trofoblasto** se caracteriza por abundantes vellosidades secundarias y terciarias que le dan aspecto radiado (fig. 7-1). Las vellosidades están ancladas en el mesodermo de la **lámina coriónica** y se unen periféricamente a la decidua materna por medio de la **envoltura citotrofoblástica externa**. La superficie de las vellosidades está formada por el sincitio, que descansa sobre una capa de células citotrofoblásticas, las cuales, a su vez, cubren la parte central del mesodermo vascularizado (fig. 7-2 A y C). El sistema capilar que se desarrolla en el centro de los troncos de las vellosidades pronto se pone en contacto con los capilares de la lámina coriónica y del pedículo de fijación, lo cual da origen al sistema vascular extraembrionario (véase fig. 4-9).

En los meses siguientes, de las vellosidades de anclaje salen abundantes prolongaciones pequeñas que se dirigen hacia los **espacios intervellosos** o **lacunares** circundantes. Estas vellosidades neoformadas al principio son primitivas (fig. 7-2C), pero hacia el comienzo del cuarto mes las células citotrofoblásticas desaparecen, lo mismo que algunas de las células de tejido conectivo. Entonces, las únicas capas que separan las circulaciones materna y fetal son el sincitio y la pared endotelial de los vasos sanguíneos (fig. 7-2B y D). Con frecuencia, el sincitio se adelgaza y grandes segmentos que poseen varios núcleos pueden desprenderse y llegar a los lagos sanguíneos intervellosos. Estos segmentos, llamados **nudos sincitiales**, entran en la circulación materna y por lo común degeneran sin causar síntoma alguno. La desaparición de las células citotrofoblásticas avanza desde las vellosidades menores hasta las mayores y aunque siempre persisten algunas en las vellosidades más grandes, éstas no participan del intercambio entre las dos circulaciones.

Corion frondoso y decidua basal

En las primeras semanas de desarrollo, las vellosidades cubren toda la superficie del corion (fig. 7-1). A medida que avanza la gestación, las vellosidades del polo embrionario siguen creciendo y expandiéndose, lo cual da origen al **corion frondoso**; las del polo

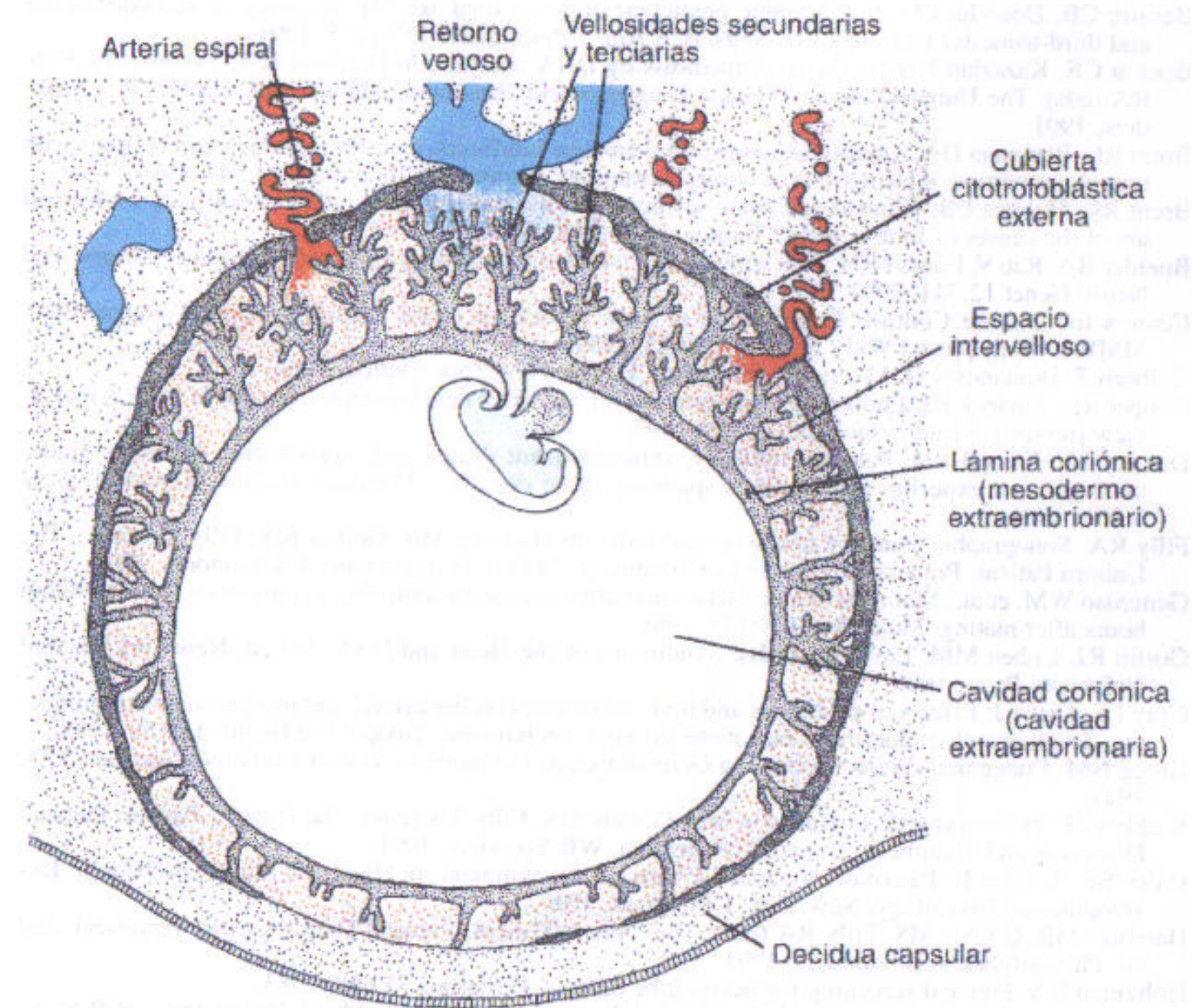


Fig. 7.1. Embrión humano al comienzo del segundo mes de desarrollo. En el polo embrionario, las vellosidades son abundantes y están bien formadas; en el polo abembrionario son escasas y poco desarrolladas.

abembrionario o vegetativo degeneran y hacia el tercer mes esta porción del corion es lisa y se llama **corion leve** o **calvo** (figs. 7-3 y 7-4A).

La diferencia entre el polo embrionario y el polo abembrionario del corion se manifiesta también en la estructura de la **decidua**, que es la capa funcional del endometrio que se desprende durante el parto. La decidua que cubre el corion frondoso, llamada **decidua basal**, consiste en una capa compacta de células voluminosas, las **células deciduales**, con abundantes lípidos y glucógeno. Esta capa, la **lámina decidua**, está íntimamente unida al corion. La capa de decidua sobre el polo abembrionario o vegetativo se denomina **decidua capsular** (fig. 7-4A). Con el crecimiento de la vesícula coriónica esta capa se expande y degenera. En una etapa ulterior, el corion leve se pone en contacto con la pared uterina (**decidua parietal**), en el lado opuesto del útero, y las dos capas se fusionan (figs. 7-4 a 7-6), quedando obliterada la cavidad uterina. En consecuencia, la única porción del corion que participa de los procesos de intercambio es el corion frondoso que, junto con la decidua basal, forma la **placenta**. De igual modo, la fusión del amnios y el corion para formar la **membrana amniocoriónica** oblitera la cavidad coriónica (fig. 7-4A y B). Ésta es la membrana que se rompe cuando se inicia el trabajo de parto.

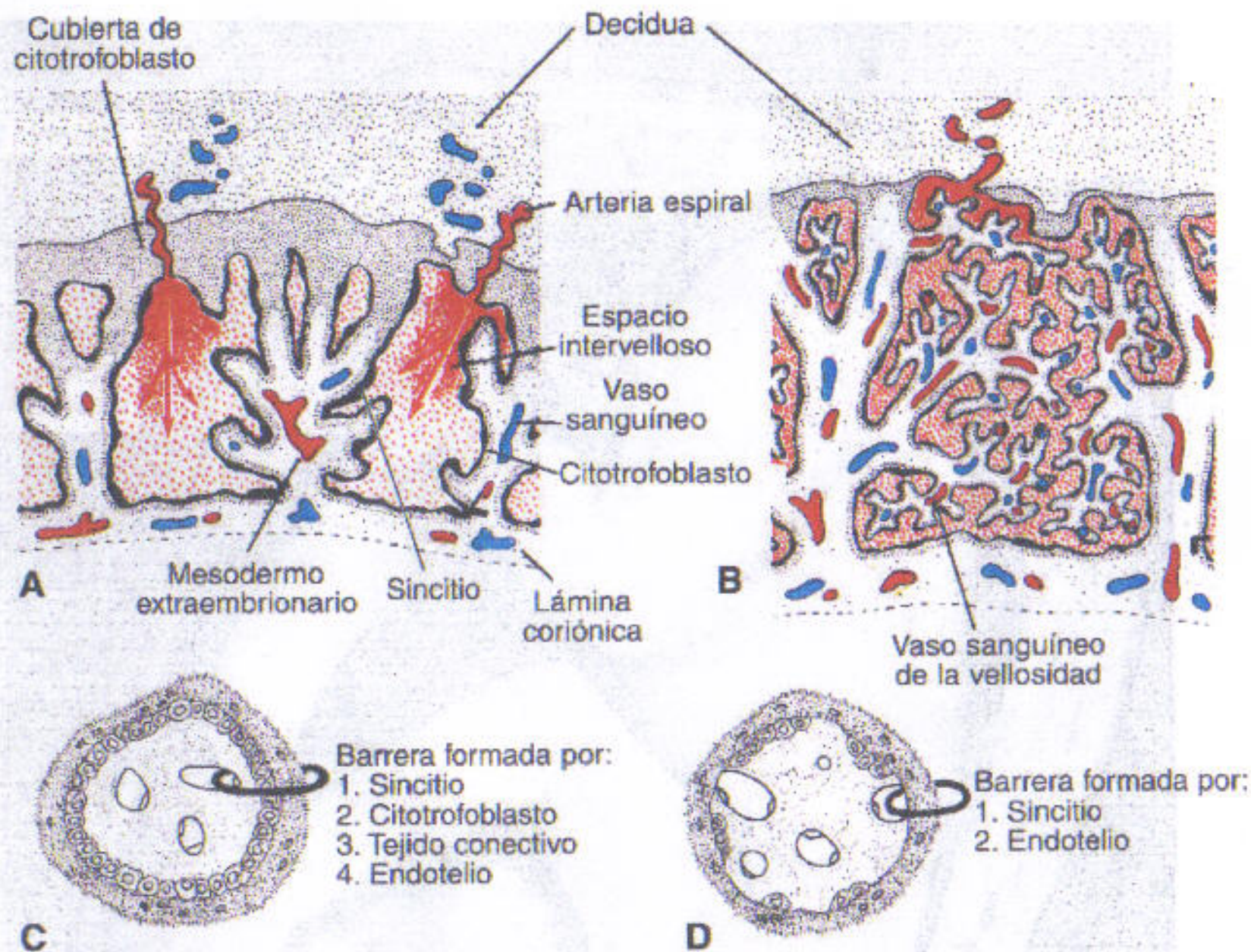


Fig. 7-2. Estructura de las vellosidades en diferentes etapas de desarrollo. A. Durante la cuarta semana. El mesodermo extraembrionario penetra en el tronco de las vellosidades en dirección a la lámina decidual. B. Durante el cuarto mes. En muchas vellosidades pequeñas la pared de los capilares está en contacto directo con el sincitio. C y D. Las vellosidades de las figuras A y B, respectivamente, vistas con aumento.

Estructura de la placenta

Hacia el comienzo del cuarto mes, la placenta posee dos componentes: a) una **porción fetal**, formada por el corion frondoso, y b) una **porción materna** constituida por la decidua basal (fig. 7-4B). En el lado fetal, la placenta está rodeada por la **lámina coriónica** (fig. 7-7); en el lado materno, por la decidua basal, cuya **lámina decidual** es la porción más íntimamente incorporada en la placenta. En la llamada **zona de unión** se entremezclan las células del trofoblasto y deciduales. Esta zona se caracteriza por células gigantes deciduales y sincitiales y porque posee abundante material extracelular amorfo. En este momento, la mayor parte de las células citotrofoblásticas han degenerado. Entre las láminas coriónica y decidual están los espacios intervillarios ocupados por sangre materna. Éstos provienen de las lagunas del sincitiotrofoblasto y están revestidos por sincitio de origen fetal. Las vellosidades arborescentes se desarrollan en los lagos sanguíneos intervillarios (figs. 7-1 y 7-7).

En el curso del cuarto y quinto mes, la decidua forma varios **tabiques deciduales**, que sobresalen en los espacios intervillarios pero no llegan a la lámina coriónica (fig. 7-7). Estos tabiques poseen un núcleo central de tejido materno, pero su superficie está cubierta por una capa de células sincitiales, de manera que en todo momento hay una capa sincitial separando la sangre materna que se encuentra en los lagos intervillarios del tejido fetal de las vellosidades. Como consecuencia de la formación de estos tabiques, la placenta queda

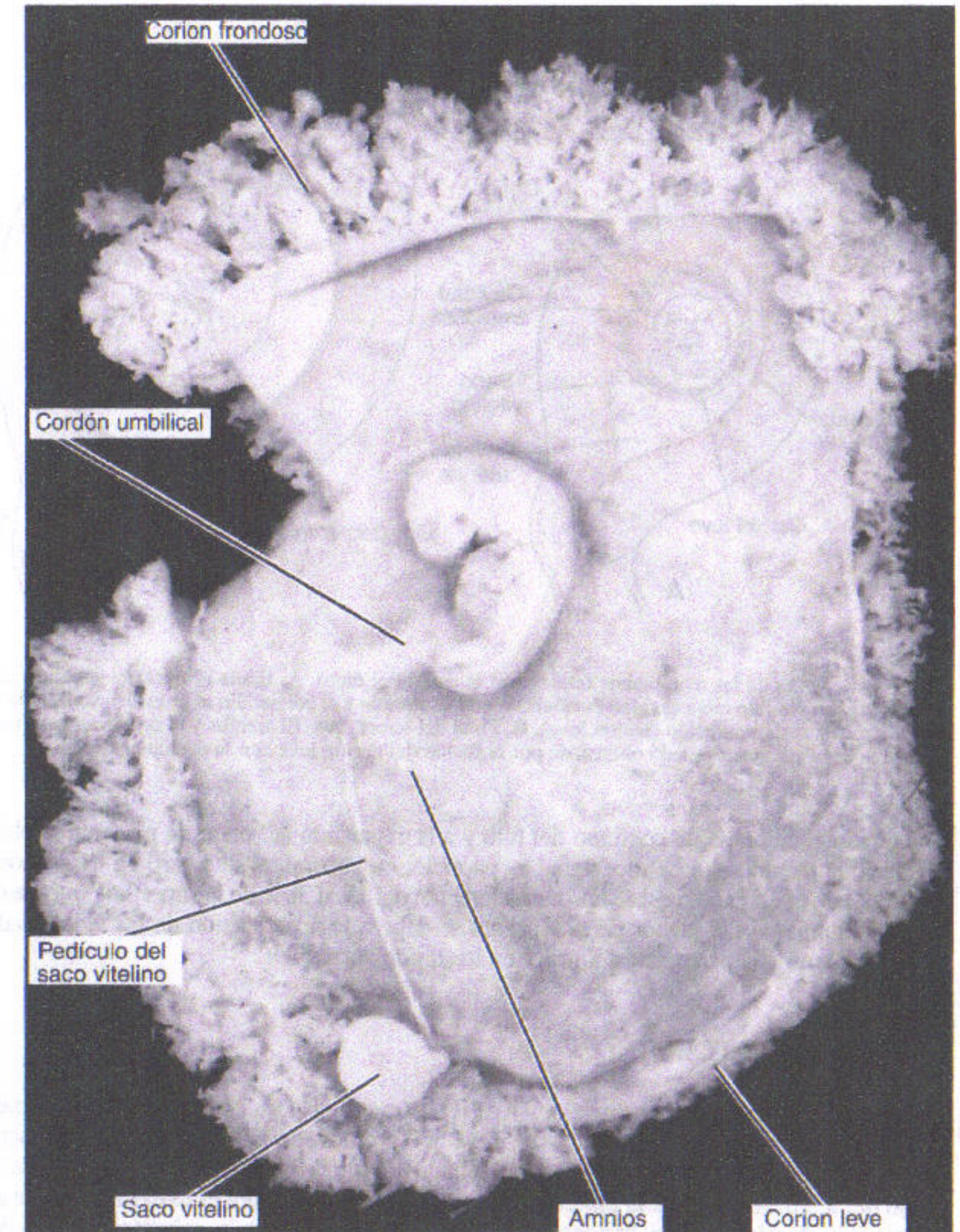


Fig. 7-3. Embrión de 6 semanas. Se han abierto el saco amniótico y la cavidad coriónica para observar el embrión. Adviértase el aspecto frondoso del trofoblasto en el polo embrionario, a diferencia de las vellosidades pequeñas en el polo abembrionario. Obsérvense también el pedículo de fijación y el saco vitelino con su pedículo extremadamente largo.

dividida en varios compartimientos o **cotiledones** (fig. 7-8). Dado que los tabiques deciduales no llegan a la lámina coriónica, se mantiene el contacto entre los espacios intervillarios en los diversos cotiledones.

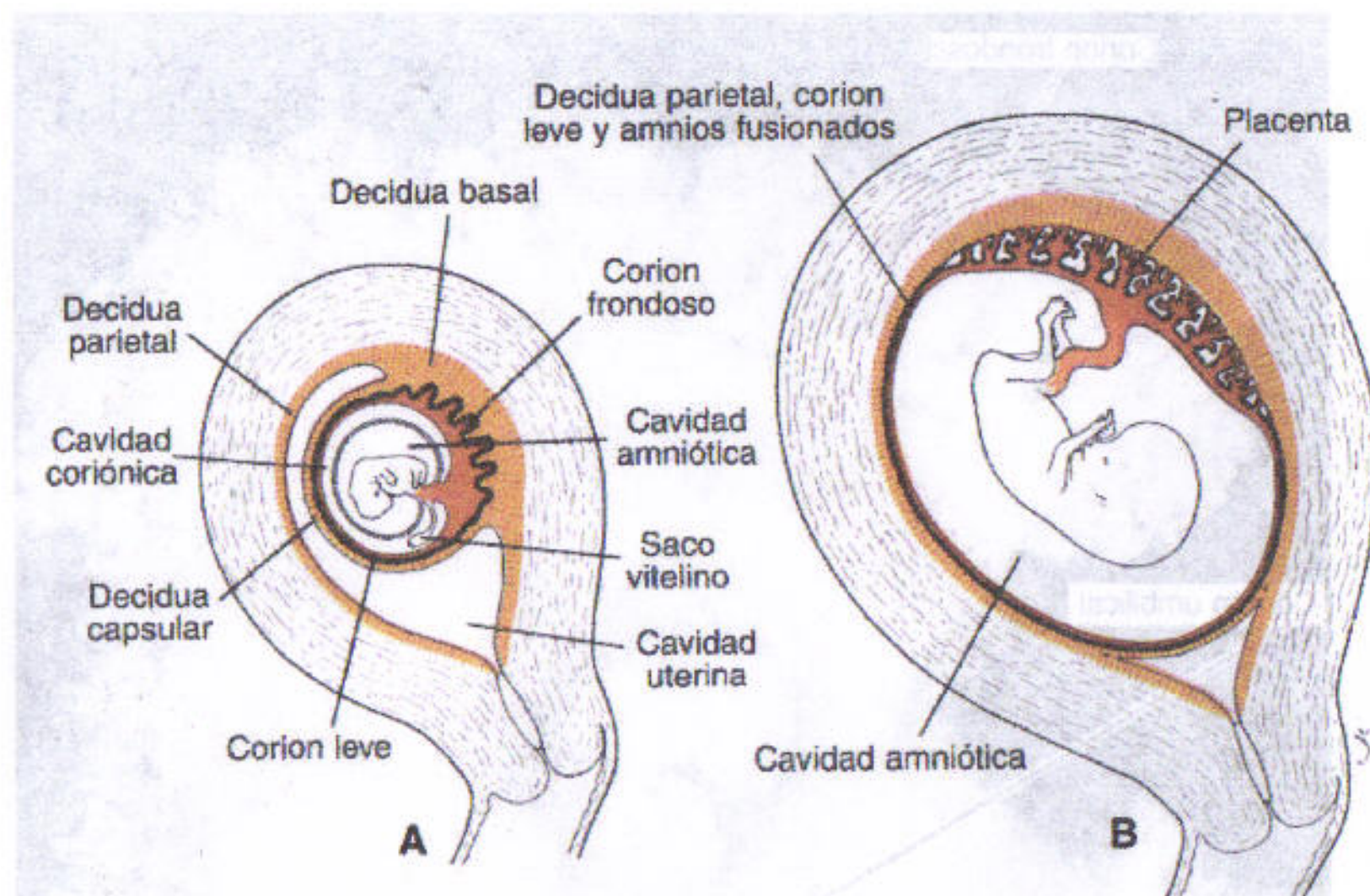


Fig. 7-4. Relación de las membranas fetales con la pared del útero. A. Hacia el final del segundo mes. Nótese el saco vitelino en la cavidad coriónica, entre el amnios y el corion. En el polo abembrionario las vellosidades han desaparecido (corion leve). B. Final del tercer mes. El amnios y el corion se han fusionado y la cavidad uterina quedó obliterada por la fusión del corion leve con la decidua parietal.

Debido al crecimiento continuo del feto y a la expansión del útero, la placenta también crece. El aumento del área superficial es paralelo, en general, al del útero en expansión y durante todo el embarazo cubre aproximadamente del 15 al 30% de la superficie interna del útero. El aumento del grosor de la placenta se debe a la arborización de las vellosidades existentes y no a la penetración ulterior en los tejidos maternos.

PLACENTA DE TÉRMINO

La placenta de término es discoide, tiene un diámetro de 15 a 25 cm y aproximadamente 3 cm de espesor, y pesa alrededor de 500 a 600 gramos. En el momento del nacimiento se desprende de la pared uterina y unos 30 minutos después del parto es expulsada de la cavidad del útero. Al observar la placenta después del nacimiento, por el **lado materno** se advierten con claridad de 15 a 20 zonas algo salientes, los **cotiledones**, cubiertos por una delgada capa de decidua basal (fig. 7-8B). Los surcos que separan a los cotiledones son formados por los tabiques deciduales. Gran parte de la decidua queda temporariamente en el útero y es expulsada junto con el sangrado uterino subsecuente.

La **superficie fetal** de la placenta está cubierta por completo por la lámina coriónica. Se observan arterias y venas de grueso calibre, los **vasos coriónicos**, que convergen hacia el cordón umbilical (fig. 7-8A). A su vez, el corion está cubierto por el amnios. La inserción del cordón umbilical suele ser excéntrica y a veces hasta marginal. Sin embargo, es raro que se inserte en la membrana coriónica por fuera de la placenta (**inserción velamentosa**).

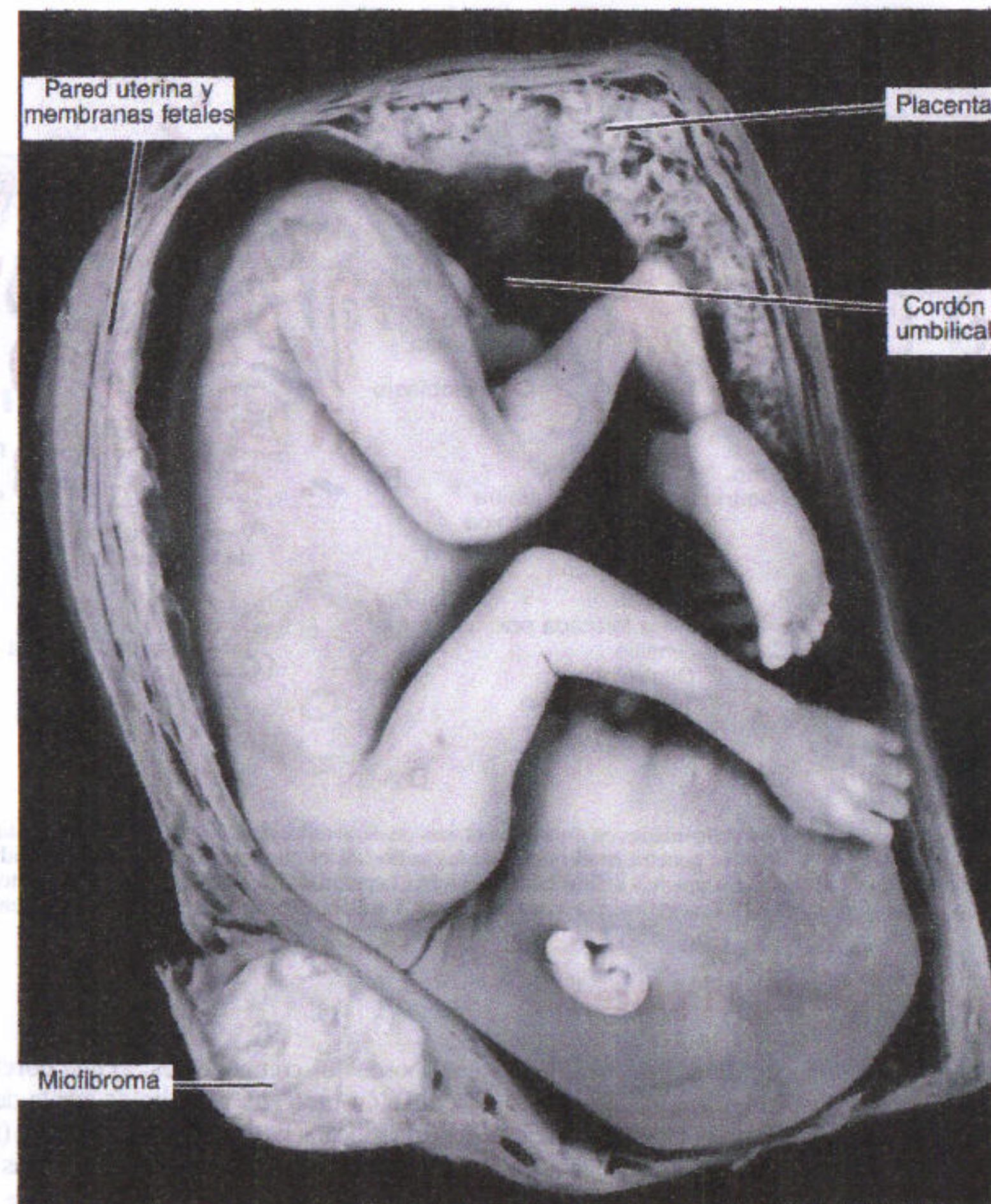


Fig. 7-5. Feto de 19 semanas en su posición natural en el útero, se ven el cordón umbilical y la placenta. El interior del útero está obliterado. En la pared de éste se advierte una masa de gran tamaño: un miofibroma.

CIRCULACIÓN DE LA PLACENTA

Los cotiledones reciben sangre a través de las arterias espirales, que en número de 80 a 100 atraviesan la lámina decidual y entran en los espacios intervellorales con intervalos más o menos regulares (fig. 7-7). La luz de la arteria espiral es reducida y esto produce un aumento de la presión de la sangre al entrar en el espacio intervelloroso. Esta presión impulsa la sangre hacia la profundidad de los espacios intervellorales y baña las abundantes vellosi-

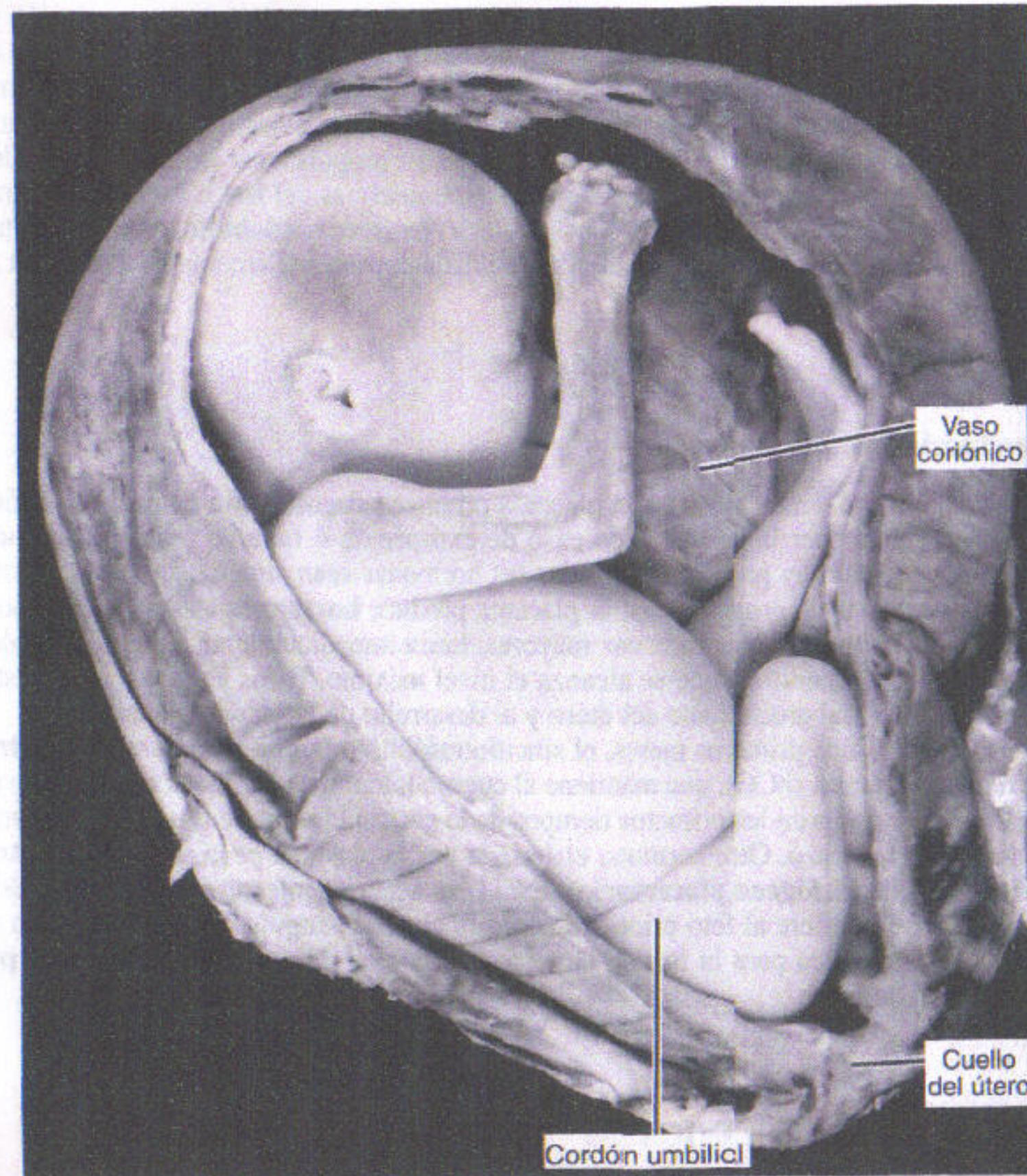


Fig. 7-6. Feto de 23 semanas en el útero. Para observarlo se ha quitado parte de la pared uterina y del amnios. En el fondo pueden apreciarse los vasos placentarios que convergen hacia el cordón umbilical. El cordón umbilical está apretadamente envuelto alrededor de la cavidad abdominal del feto, lo cual quizá causó su posición anormal en el útero (posición de nalgas).

dades pequeñas del árbol veloso con sangre oxigenada. Al disminuir la presión, la sangre retorna desde la lámina coriónica hacia la decidua, donde entra en las venas endometriales (fig. 7-7). En consecuencia, la sangre de los lagos intervellosos retorna hacia la circulación materna drenada a través de las venas endometriales.

En conjunto, los espacios intervellosos de la placenta completamente desarrollada contienen alrededor de 150 mL de sangre, que se recambia unas veces a cuatro veces por minuto. Esta sangre se desplaza a lo largo de las vellosidades coriónicas que tienen un área superficial que varía entre 4 y 14 m². Pero es preciso recordar que el intercambio placentario no se produce en todas las vellosidades sino sólo en aquellas en las cuales los vasos fetales están en íntimo contacto con la membrana sincitial de revestimiento. En estas vellosidades,

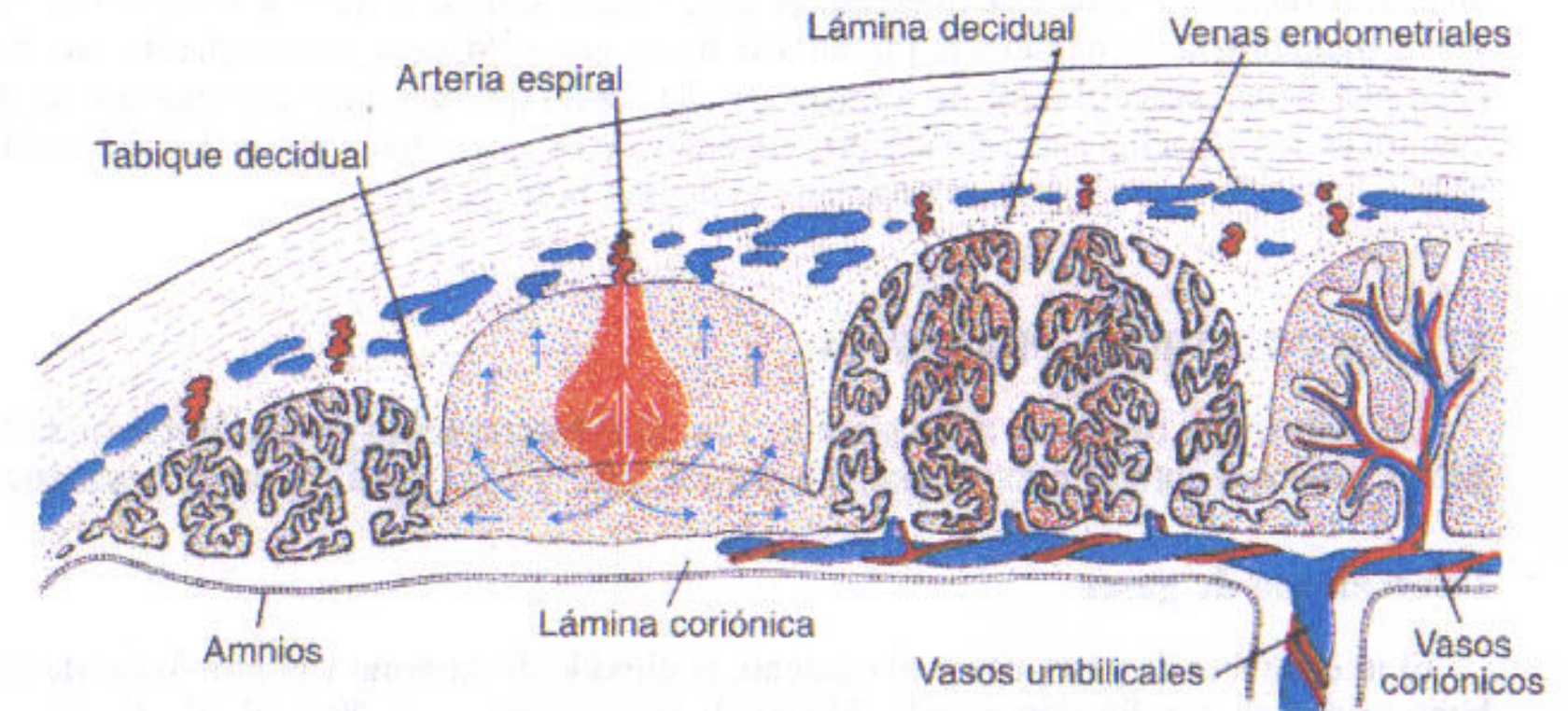


Fig. 7-7. La placenta en la segunda mitad de la gestación. Los cotiledones están parcialmente separados entre sí por tabiques deciduales (maternos). La mayor parte de la sangre intervellosa retorna a la circulación materna por las venas endometriales. Un pequeño volumen entra en los cotiledones adyacentes. Los espacios intervellosos se hallan revestidos por sincitio.

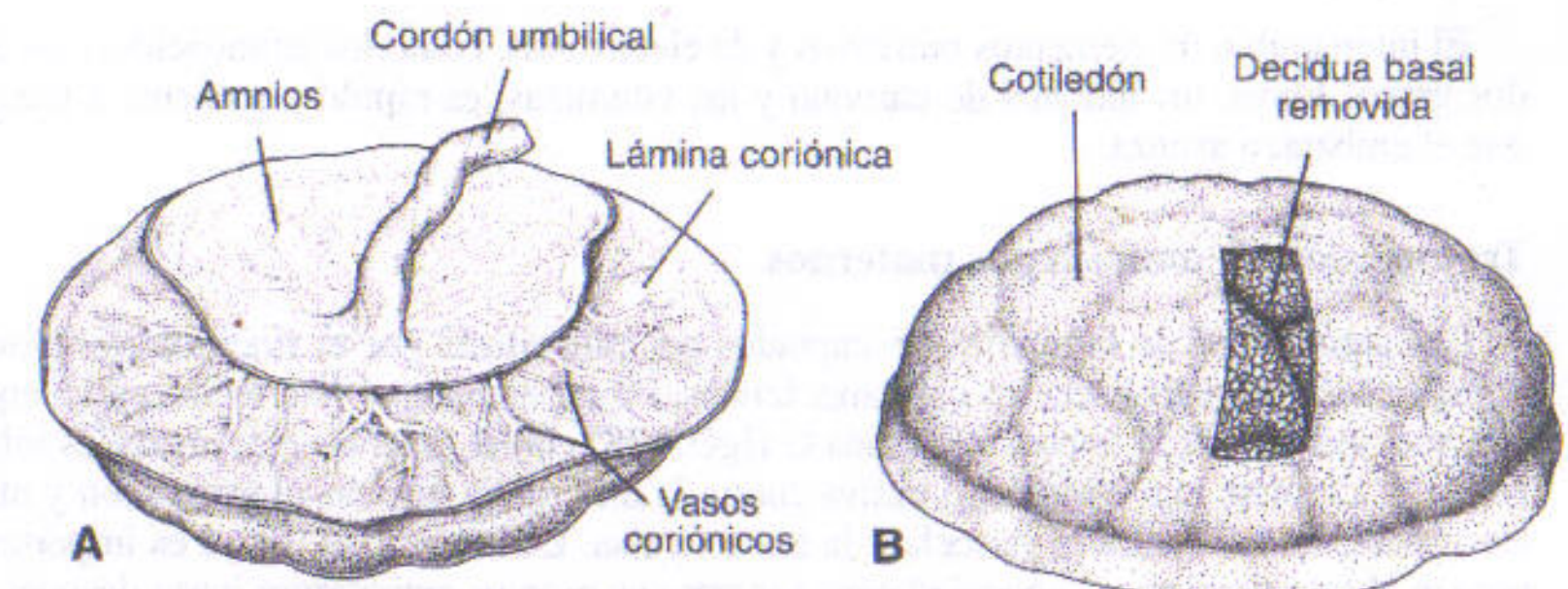


Fig. 7-8. Placenta de término. A. Vista por el lado fetal. La lámina coriónica y el cordón umbilical están cubiertos por el amnios. B. Vista por el lado materno mostrando los cotiledones. En un segmento se extirpó la decidua. El lado materno de la placenta se observa siempre cuidadosamente después del parto, y a menudo se ve que uno o más cotiledones aparecen blanquecinos. Esto se debe a la excesiva formación de fibrinoide, que causa la infartación de un grupo de lagos intervellosos.

el sincitio tiene, a menudo, un ribete en cepillo formado por numerosas microvellosidades, lo cual aumenta considerablemente el área superficial y en consecuencia el índice de intercambio entre las circulaciones materna y fetal (fig. 7-2D). La **membrana placentaria** separa la sangre materna de la fetal, y está formada en un principio por cuatro capas: a) el revestimiento endotelial de los vasos fetales; b) el tejido conectivo del núcleo de las vellosidades; c) la capa citotrofoblástica y d) el sincitio (fig. 7-2C). A partir del cuarto mes en adelante, sin embargo, la membrana placentaria se adelgaza, dado que el revestimiento endotelial de los vasos se pone en íntimo contacto con la membrana sincitial aumentando

significativamente el índice de intercambio (fig. 7-2D). Aunque a veces se la denomina **barrera placentaria**, la membrana placentaria no es una verdadera barrera puesto que muchas sustancias pasan libremente a través de ella. Dado que la sangre materna que se encuentra en los espacios intervillosos está separada de la sangre fetal por un derivado coriónico, se considera que la placenta humana es de tipo **hemocorial**.

FUNCIONES DE LA PLACENTA

Las principales funciones de la placenta son: a) el **intercambio de productos metabólicos y gaseosos** entre la circulación materna y la fetal, y b) la **producción de hormonas**.

Intercambio de gases

El intercambio de gases como el oxígeno, el dióxido de carbono y el monóxido de carbono se realiza por difusión simple. El feto de término extrae de 20 a 30 mL de oxígeno por minuto de la circulación materna y por eso es comprensible que la interrupción del suministro de oxígeno, aunque sea por un corto período, resulte fatal para el feto. El flujo de sangre placentario es decisivo para el aporte de oxígeno, puesto que la cantidad de oxígeno que llega al feto depende principalmente de la oferta y no de la difusión.

Intercambio de elementos nutritivos y de electrolitos

El intercambio de elementos nutritivos y de electrolitos, como los aminoácidos, los ácidos grasos libres, los hidratos de carbono y las vitaminas, es rápido y aumenta a medida que el embarazo avanza.

Transmisión de anticuerpos maternos

Los anticuerpos de la madre son captados por pinocitosis por el sincitiotrofoblasto y transportados después hacia los capilares fetales. De tal manera, el feto recibe anticuerpos maternos del tipo de la inmunoglobulina G (IgG) (7S) contra diversas enfermedades infecciosas, y adquiere una inmunidad pasiva contra la difteria, la viruela, el sarampión y otras afecciones, no así contra la varicela y la tos convulsa. La inmunidad pasiva es importante porque el feto tiene poca capacidad para generar sus propios anticuerpos hasta después de producido el nacimiento.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Incompatibilidad Rh

Si el feto es Rh-positivo y la madre Rh-negativa, con respecto a los antígenos de los eritrocitos (**incompatibilidad Rh**), los eritrocitos fetales al invadir la circulación sanguínea materna pueden desencadenar una reacción de anticuerpos en la madre. Los anticuerpos maternos contra los antígenos fetales pasan al feto y destruyen sus eritrocitos. Pequeñas hemorragias en la superficie de las vellosidades durante el transcurso del

embarazo o la estimulación de la producción de anticuerpos durante una gestación previa, son responsables de la reacción antígeno-anticuerpo entre el feto y la madre. La destrucción de los eritrocitos fetales, que recibe el nombre de **eritroblastosis fetal** o **enfermedad hemolítica del recién nacido**, puede ocasionar la muerte intrauterina. El análisis espectrofotométrico del líquido amniótico puede proporcionar un índice del grado de la enfermedad y las transfusiones sanguíneas intrauterinas del feto o la exsanguinotransfusión en el neonato pueden prevenir la muerte. La **inmunoglobulina Rh** administrada a la madre previene la enfermedad y ha reducido considerablemente su frecuencia y la necesidad de transfusiones fetales.

Producción de hormonas

Hacia el final del cuarto mes, la placenta produce **progesterona** en cantidad suficiente como para mantener la gestación en caso de extirpación o falta de función adecuada del cuerpo lúteo. Es muy probable que todas las hormonas sean sintetizadas en el trofoblasto sincitial. Además de progesterona, la placenta produce **hormonas estrogénicas**, sobre todo **estradiol** en cantidades cada vez mayores, hasta inmediatamente antes de completarse la gestación, momento en que se alcanza el nivel máximo. Estos altos niveles de estrógenos contribuyen al crecimiento del útero y al desarrollo de la glándula mamaria.

Durante los dos primeros meses, el sincitiotrofoblasto también produce **gonadotrofina coriónica humana** (hCG), que mantiene al cuerpo lúteo. Esta hormona es excretada por la madre en la orina y en los primeros tiempos de la gestación se utiliza su presencia como indicador de embarazo. Otra hormona elaborada por la placenta es la **somatomamotrofina** (antes llamada **lactógeno placentario**). Esta sustancia es semejante a la hormona del crecimiento que confiere al feto prioridad sobre la glucosa sanguínea materna y es en cierto grado diabetogénica para la madre. Además estimula el desarrollo de las mamas para la producción de leche.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

La barrera placentaria

La mayoría de las hormonas maternas no atraviesan la placenta, y cuando lo hacen, como en el caso de la tiroxina, es lentamente. Son muy peligrosos algunos progestágenos sintéticos que atraviesan la placenta a gran velocidad y pueden ocasionar la masculinización de fetos de sexo femenino. Aun más peligroso resultó el uso del estrógeno sintético **dietilestilbestrol**, que cruza la placenta con toda facilidad. Este compuesto produce carcinoma de la vagina y anomalías testiculares en quienes tuvieron contacto con él durante su vida intrauterina (véase cap. 6).

Aun cuando a menudo se considera que la placenta actúa como un mecanismo de protección contra factores nocivos, muchos virus como el de la rubéola, citomegalovirus, coxsackie, viruela, varicela, sarampión y poliomielitis pasan la placenta sin gran dificultad. Algunos de estos virus ocasionan infecciones en el feto, lo cual a su vez produce la muerte celular y defectos congénitos (véase cap. 6).

Lamentablemente, la mayoría de las drogas y sus metabolitos atraviesan la placenta sin dificultad y muchos de ellos pueden ocasionar graves perjuicios al embrión (véase cap. 6). Además, es posible que se produzca habituación en el feto por el consumo materno de drogas como la heroína y la cocaína.

Amnios y cordón umbilical

La línea ovalada de reflexión entre el amnios y el ectodermo embrionario (la **unión amnioectodérmica**) es el **anillo umbilical primitivo**. En la quinta semana de desarrollo pasan a través de este anillo las siguientes estructuras (fig. 7-9A y C): a) el **pedículo de fijación**, que incluye la alantoides y los vasos umbilicales, consistentes en dos arterias y una vena; b) el **pedículo del saco vitelino (conducto onfalomesentérico o vitelino)**, acompañado por los vasos vitelinos, y c) el **canal que comunica las cavidades intraembrionaria y extraembrionaria** (fig. 7-9C). El saco vitelino propiamente dicho

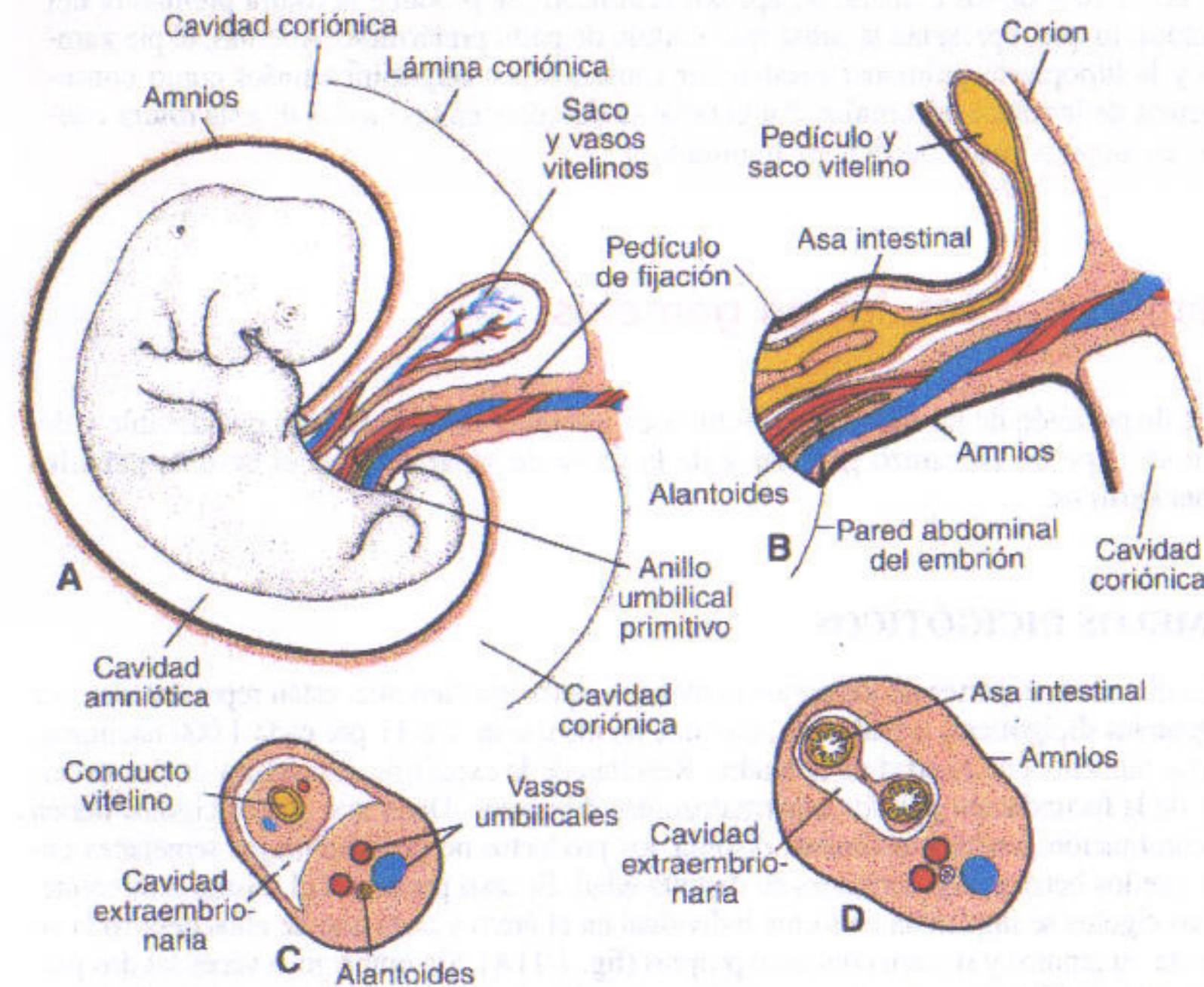


Fig. 7-9. A. Embrión de 5 semanas que muestra las estructuras que pasan a través del anillo umbilical primitivo. B. El cordón umbilical primitivo de un embrión de 10 semanas. C. Corte transversal que pasa por las estructuras a nivel del anillo umbilical. D. Corte transversal que pasa por el cordón umbilical primitivo y en el cual pueden verse las asas intestinales que protruyen en el cordón.

ocupa un espacio en la **cavidad coriónica**, que es el espacio entre el amnios y la lámina coriónica (fig. 7-9B).

Durante el desarrollo ulterior, la cavidad amniótica crece rápidamente a expensas de la cavidad coriónica, y el amnios comienza a envolver a los pedículos de fijación y del saco vitelino, agrupándolos y formando el **cordón umbilical primitivo** (fig. 7-9B). En sentido distal, el cordón comprende entonces el pedículo del saco vitelino y los vasos umbilicales. En sentido proximal incluye algunas asas intestinales y el resto de la alantoides (fig. 7-9B y D). El saco vitelino se encuentra en la cavidad coriónica unido al cordón umbilical por su pedículo. Hacia el final del tercer mes, el amnios se ha expandido en tal medida que se pone en contacto con el corion, obliterando la cavidad coriónica (fig. 7-4B). Es habitual que el saco vitelino se encoja y se vaya obliterando poco a poco.

Por el momento la cavidad abdominal es demasiado pequeña para las asas intestinales que se desarrollan rápidamente, y algunas de ellas sobresalen hacia el espacio extraembrionario en el cordón umbilical. Estas asas intestinales forman la **hernia umbilical fisiológica** (véase cap. 13). Hacia el final del tercer mes, las asas intestinales vuelven al cuerpo del embrión y la cavidad en el cordón umbilical desaparece. Cuando además se obliteran la alantoides, el conducto vitelino y sus vasos, sólo quedan en el cordón los vasos umbilicales rodeados por la **gelatina de Wharton**. Este tejido, rico en proteoglicanos, funciona como capa protectora para los vasos sanguíneos. Las paredes de las arterias son musculares y contienen muchas fibras elásticas, las cuales contribuyen a la rápida constricción y contracción de los vasos umbilicales después de ligar el cordón.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Anormalidades del cordón umbilical

Al nacimiento, el cordón umbilical tiene 2 cm de diámetro y de 50 a 60 cm de longitud aproximadamente. Es de aspecto tortuoso, presentando los llamados **nudos falsos**. Un cordón extremadamente largo puede rodear al cuello del feto, por lo general sin aumentar el riesgo, mientras que un cordón corto puede provocar dificultades durante el parto debido a que tracciona a la placenta desde su sitio de inserción en el útero.

En condiciones normales se encuentran dos arterias y una vena en el cordón umbilical. Sin embargo, en uno de cada 200 recién nacidos sólo una arteria está presente y esos niños tienen una probabilidad del 20%, aproximadamente, de presentar defectos cardíacos, y vasculares de otro tipo. La arteria que falta no se ha formado (agenesia) o ha degenerado al comienzo de su desarrollo.

Bandas amnióticas

En ocasiones, los desgarros del amnios provocan la formación de **bandas amnióticas** que pueden rodear parte del feto, sobre todo las extremidades y los dedos. Esto puede generar amputaciones, **constricciones en anillo** y otras anomalías que también incluyen malformaciones craneofaciales (fig. 7-10). El origen de estas bandas se encuentra probablemente en las infecciones o ciertos efectos tóxicos sobre el feto, las membranas fetales, o ambos. Entonces se forman bandas a partir del amnios, lo mismo que tejido cicatrizal, que comprimen las estructuras fetales.

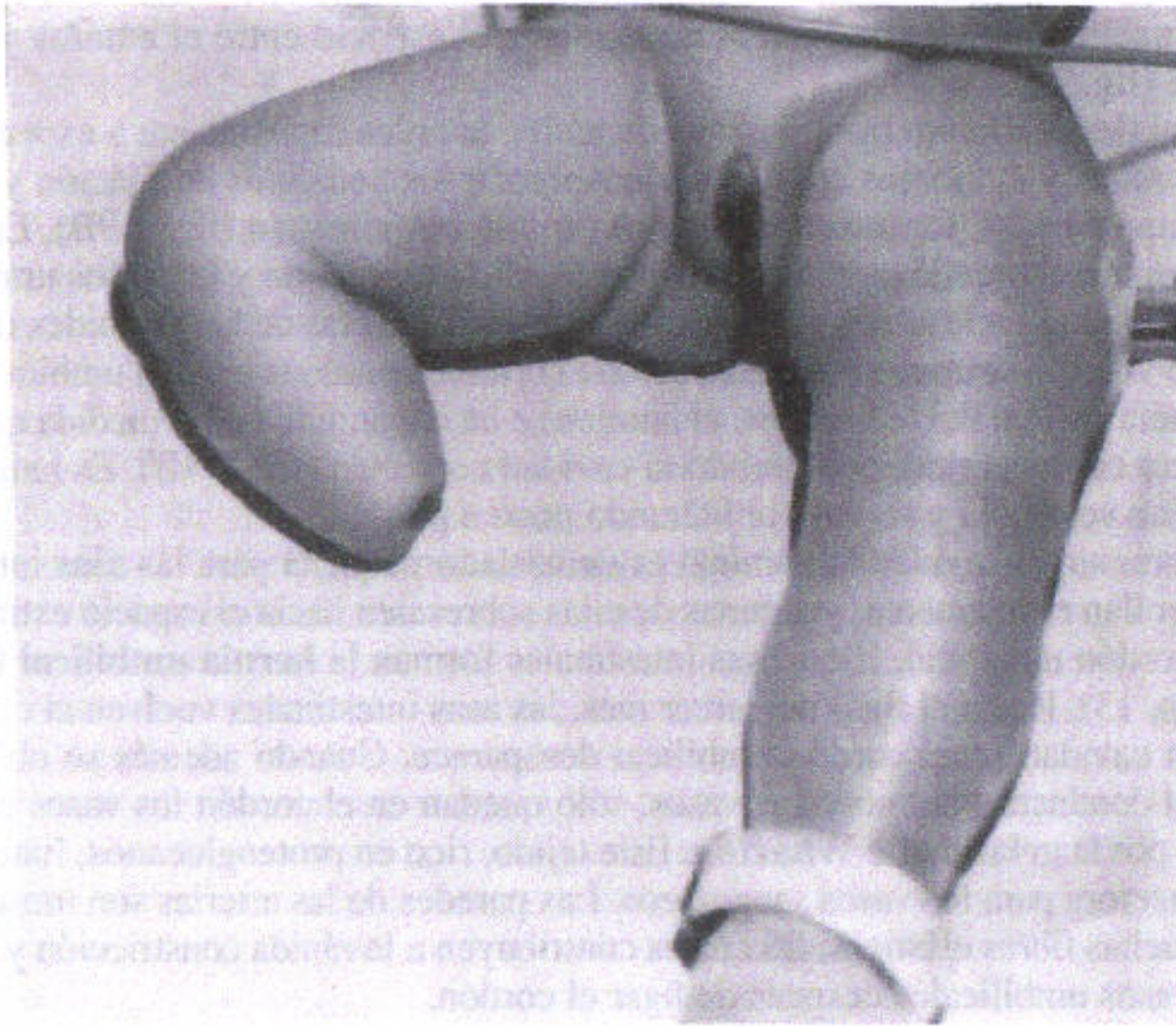


Fig. 7-10. Niño con amputación de un miembro, causada por bandas amnióticas.

Cambios de la placenta hacia el final del embarazo

Hacia el final del embarazo se produce una serie de modificaciones en la placenta que podrían significar una reducción del intercambio entre las dos circulaciones. Estas modificaciones incluyen: a) el aumento del tejido fibroso en el centro de las vellosidades; b) el engrosamiento de las membranas basales de los capilares fetales; c) la obliteración de los capilares pequeños de las vellosidades, y d) el depósito de sustancia fibrinoide en la superficie de las vellosidades de la zona de unión y de la lámina coriónica. La formación excesiva de sustancia fibrinoide causa, a menudo, infarto de un lago intervelloso y, en ocasiones, de todo un cotiledón. En estas circunstancias el cotiledón adquiere un color blanquecino.

Líquido amniótico

La cavidad amniótica está ocupada por un líquido acuoso y cristalino producido en parte por las células amnióticas, pero al principio se origina a partir de la sangre materna. La cantidad de líquido aumenta desde aproximadamente 30 mL a las 10 semanas de gestación hasta 350 mL a las 20 semanas, y de 800 a 1.000 mL a las 37 semanas. En los primeros meses de la gestación, el embrión, sujeto por el cordón umbilical, flota en este líquido, que le sirve como almohadilla de protección. El líquido: a) amortigua las sacudidas, b) impide que se adhiera el embrión al amnios, y c) permite los movimientos fetales. El volumen del líquido amniótico es reemplazado cada tres horas. A partir del quinto mes el feto traga líquido

amniótico y se estima que ingiere unos 400 mL por día, aproximadamente el 50% del volumen total. También en el quinto mes de la gestación se añade orina fetal diariamente al líquido amniótico; esta orina es, en su mayor parte, agua, puesto que la placenta actúa como mecanismo de intercambio de los desechos metabólicos. Durante el período de parto, la membrana amniocoriónica forma una cuña hidrostática que ayuda a dilatar el canal cervical.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Líquido amniótico

El término **hidramnios** o **polihidramnios** se usa para describir el exceso de líquido amniótico (1.500 a 2.000 mL), mientras que **oligohidramnios** se refiere a la reducción de volumen (menos de 400 mL). Ambas condiciones se asocian con aumento de la incidencia de defectos congénitos. Las principales causas de hidramnios son idiopáticas (35%), diabetes materna (25%) y anomalías congénitas que comprenden trastornos del sistema nervioso central (p. ej., anencefalia) y defectos gastrointestinales (atresias, p. ej., esofágicas) que impiden la actividad normal del mecanismo de deglución del líquido. El oligohidramnios es poco frecuente y puede ser consecuencia de agenesia renal.

En el 10% de los embarazos, aproximadamente, se produce la rotura prematura del amnios, lo que representa la causa más común de parto pretérmino. Además, el pie zambo y la hipoplasia pulmonar pueden ser causados por **oligohidramnios** como consecuencia de la rotura del amnios. En general se desconocen las causas de esta rotura aunque en algunos casos pueden ser traumáticas.

Membranas fetales en gemelos

La disposición de las membranas fetales en gemelos varía en forma considerable y depende del tipo de embarazo gemelar y de la fecha de separación en el caso de **gemelos monocigóticos**.

GEMELOS DICIGÓTICOS

La dos terceras partes de los partos gemelares, aproximadamente, están representadas por los **gemelos dicigóticos**, o **fraternos**, con una incidencia de 7 a 11 por cada 1.000 nacimientos, que aumenta con la edad de la madre. Resultan de la expulsión simultánea de dos ovocitos y de la fecundación por dos espermatozoides diferentes. Dado que ambos cigotos tienen una constitución genética totalmente distinta, los productos no guardan mayor semejanza entre sí que los hermanos o hermanas de distinta edad. El sexo puede ser el mismo o diferente. Ambos cigotos se implantan en forma individual en el útero y cada uno de ellos desarrolla su placenta, su amnios y su saco coriónico propios (fig. 7-11A). Sin embargo, a veces las dos placentas están tan próximas que llegan a fusionarse, y lo mismo ocurre con las paredes de los sacos coriónicos que se encuentran en franca aposición (fig. 7-11B). En ocasiones cada gemelo dicigótico posee eritrocitos de dos tipos diferentes (**mosaicismos eritrocíticos**), lo cual indica que la fusión de las dos placentas fue tan íntima que se produjo intercambio de eritrocitos.

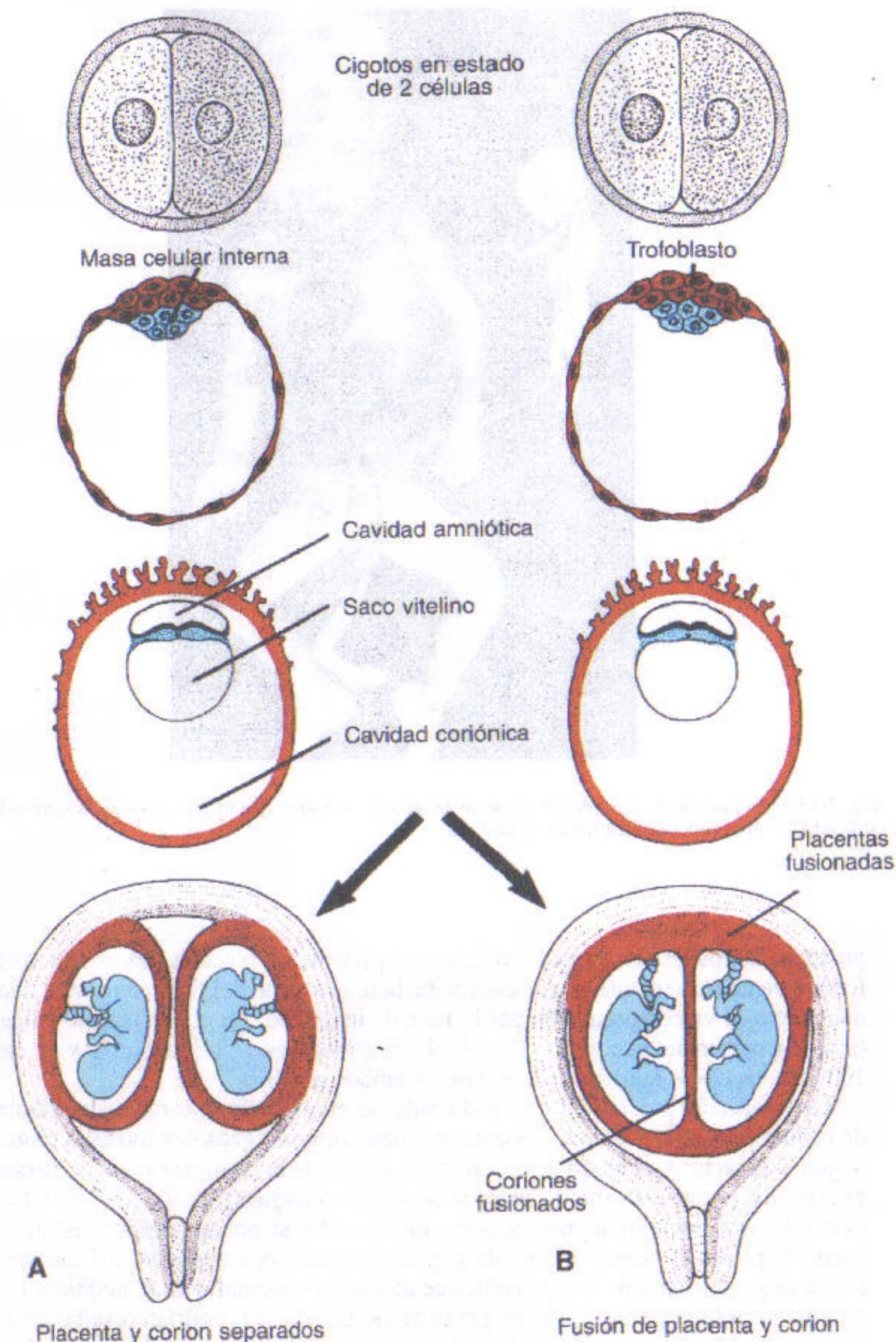


Fig. 7-11. Desarrollo de gemelos dicigóticos. Aun cuando normalmente cada embrión tiene su propio amnios, corion y placenta (A), a veces las placentas se fusionan (B). Por lo común, cada embrión recibe el caudal adecuado de sangre, pero a veces se desvía más sangre hacia uno de ellos por extensas anastomosis.

GEMELOS MONOCIGÓTICOS

El segundo tipo de gemelos se desarrolla a partir de un solo óvulo fecundado y reciben el nombre de **gemelos monocigóticos**, o **idénticos**. La incidencia de gemelaridad monocigótica es de 3 a 4 por cada 1.000 nacimientos. Ellos surgen a partir de la separación del cigoto en diferentes etapas del desarrollo. Se considera que la separación más incipiente ocurre en el período bicelular, en cuyo caso se desarrollan dos cigotos por separado. Ambos blastocistos se implantan independientemente y cada embrión posee placenta y saco coriónico propios (fig. 7-12A). Aun cuando la disposición de las membranas de estos gemelos guarda semejanza con la de los gemelos dicigóticos, los gemelos pueden identificarse como monocigóticos por la gran semejanza de sus grupos sanguíneos, impresiones digitales, sexo y aspecto externo, como el color de los ojos y del cabello.

En la mayor parte de los casos, la separación del cigoto tiene lugar en etapa temprana del período de blastocisto, cuando la masa celular interna se separa en dos grupos de células dentro de la misma cavidad del blastocisto (fig. 7-12B). Los dos embriones tienen en común la placenta y la cavidad coriónica, pero cavidades amnióticas diferentes (fig. 7-11-B). Rara vez la separación se produce en el período de disco germinativo bilaminar, inmediatamente antes de la aparición de la línea primitiva (fig. 7-12C). En tal caso, se forman dos productos que comparten una misma placenta y el mismo saco amniótico y saco coriónico. Aunque los gemelos tienen una placenta común, la irrigación sanguínea para cada uno de ellos suele estar bien balanceada.

Si bien el nacimiento de trillizos no es raro (uno en aproximadamente 7.600 embarazos), es poco frecuente el nacimiento de cuatrillizos, quintillizos, etc. En los últimos años se han producido más nacimientos múltiples, como sextillizos, en mujeres que recibieron gonadotrofinas (fármacos utilizados en la fecundación) a causa de insuficiencia ovulatoria.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Defectos en la formación de gemelos

Los embarazos gemelares tienen una tasa de mortalidad y morbilidad perinatal más elevada y mayor tendencia al parto de pretérmino. El 12% aproximadamente de los recién nacidos prematuros son el resultado de embarazos gemelares y los gemelos, por lo habitual, son más pequeños al nacer. El bajo peso al nacer y la prematuridad los colocan en alto riesgo, con una mortalidad de alrededor del 10 al 20%, en comparación con el 2% de los nacidos por parto simple.

La incidencia de gemelaridad podría ser mucho mayor, puesto que es más frecuente su concepción que su nacimiento. Muchos gemelos mueren antes de nacer y algunos estudios indican que sólo el 29% de las madres con embarazos gemelares dan a luz dos niños. El término **gemelo evanescente** se refiere a la muerte de uno de los fetos, cuya desaparición se produce en el primer trimestre o a principios del segundo y podría ser el resultado de la resorción o formación de un **feto papiráceo** (fig. 7-13).

Otro problema que contribuye al aumento de la mortalidad en gemelos es el **síndrome de transfusión gemelar** que se observa en el 5 al 15% de los embarazos monocigóticos monocoriónicos. En esta condición las anastomosis vasculares placentarias, que se

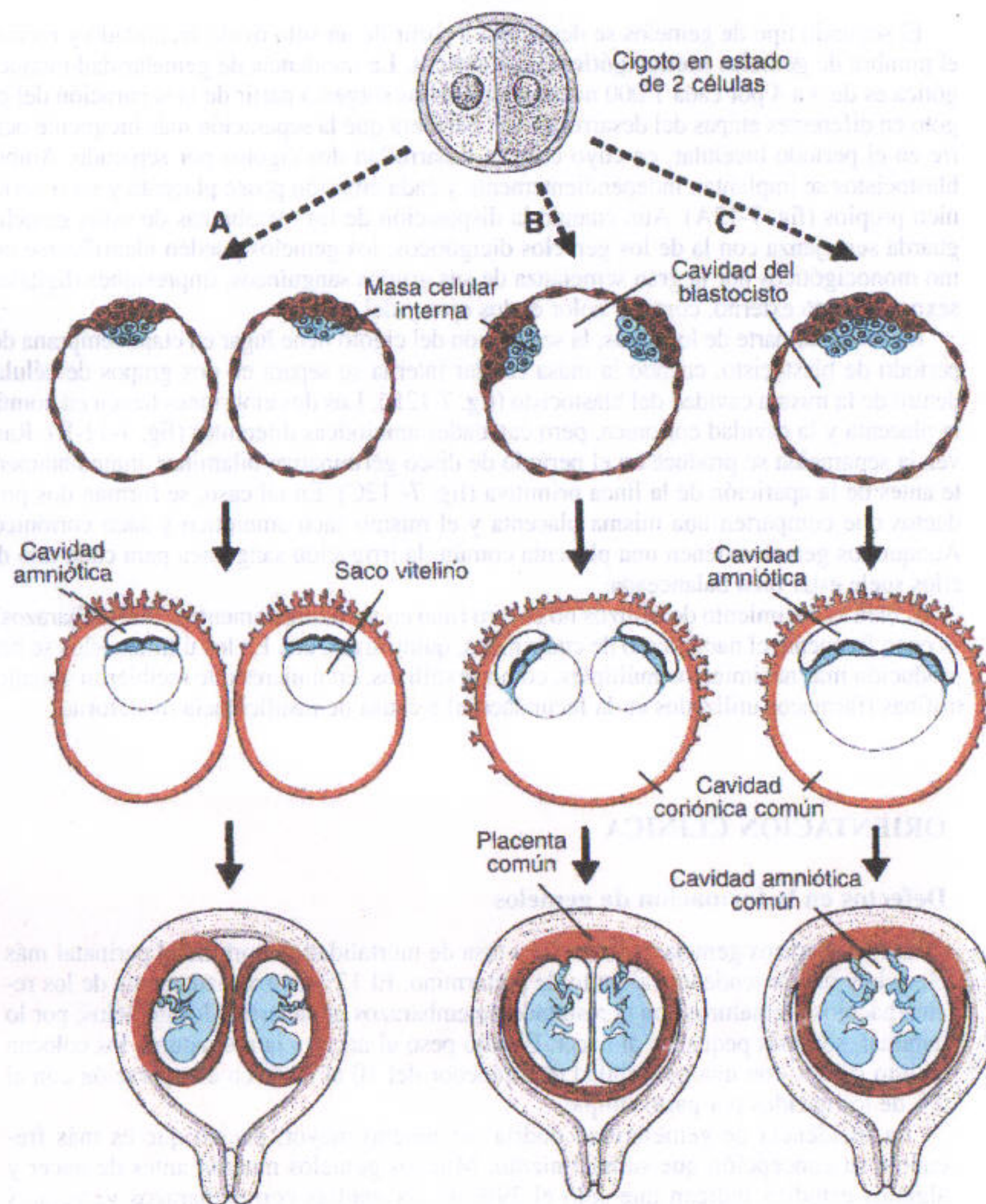


Fig. 7-12. Posibles relaciones de las membranas fetales en gemelos monocigóticos. **A.** La separación ocurre en el período bicelular y cada embrión posee, placenta, cavidad amniótica y coriónicas propias. **B.** Separación de la masa celular interna en dos grupos completamente separados. Los dos embriones tienen placenta y saco coriónico comunes, pero cavidades amnióticas separadas. **C.** Separación de la masa celular interna en etapa más avanzada del desarrollo. Los embriones tienen en común la placenta y las cavidades amniótica y coriónica.



Fig. 7-13. Feto papiráceo. Uno de los gemelos es grande mientras que el otro resultó comprimido y momificado, de allí su denominación de papiráceo.

producen de manera balanceada en la mayor parte de las placentas monocoriónicas, se forman de tal manera que un gemelo recibe la mayor parte del flujo sanguíneo mientras que el otro se ve comprometido por la falta de irrigación. En consecuencia, un gemelo tiene mayor tamaño que el otro (fig. 7-14). El pronóstico es desfavorable y en un 60 a 100% de los casos se produce la muerte de ambos gemelos.

La separación parcial del cigoto durante las etapas más avanzadas del desarrollo, de nódulo primitivo y de línea primitiva, puede originar **gemelos unidos (siameses)**. Según el carácter y el grado de unión se clasifican de la siguiente manera: **toracópagos** (pagos: lo que está unido), **pigópagos** y **craneópagos** (figs. 7-15 y 7-16). En ocasiones se ven gemelos monocigóticos unidos entre sí por un puente cutáneo o un puente hepático comunes. El tipo de gemelo formado va a depender del momento en el que se generaron y de la extensión que abarque la anomalía en el nódulo y la línea primitiva. La falta de expresión de genes como *Gooseoid*, podrían resultar en gemelos unidos. Muchos gemelos unidos han sobrevivido, incluido el par más famoso, Chang y Eng, que estaban unidos en el abdomen y que viajaron para exhibiciones a Inglaterra y Estados Unidos a mediados de 1800. Posteriormente, se establecieron en Carolina del Norte como granjeros y con sus dos esposas tuvieron 21 hijos.



Fig. 7-14. Gemelos monocigóticos con el síndrome de transfusión gemelar. Las anastomosis vasculares placentarias provocaron un desequilibrio del flujo sanguíneo de los dos fetos.

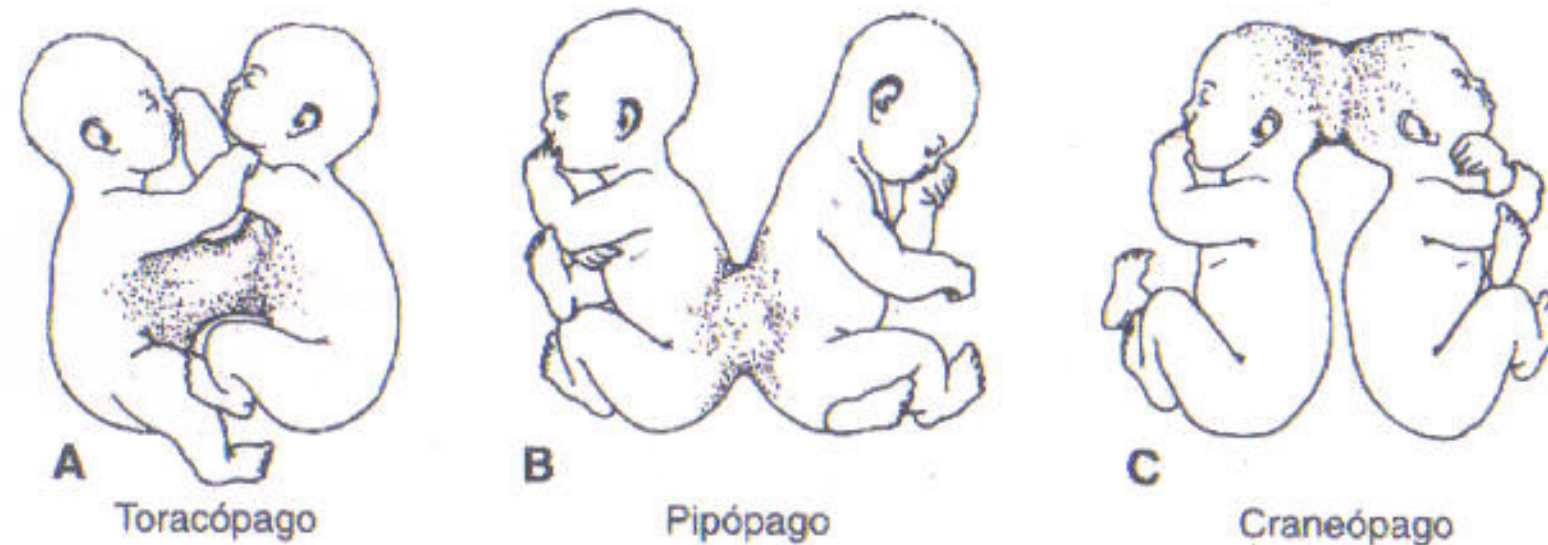


Fig. 7-15. Gemelos toracópago, pigópago y craneópago. Los gemelos unidos pueden separarse únicamente si no tienen partes vitales en común.

RESUMEN

La **placenta** está constituida por dos componentes: a) una porción fetal que deriva del **corion frondoso** o **corion vellosa**, y b) una porción materna proveniente de la **decidua basal**. El espacio entre las láminas coriónica y decidua está ocupado por **lagos intervellosos**, llenos de sangre materna. Las **vellosidades arborizadas** (tejido fetal) crecen dentro de los



Fig. 7-16. Gemelos unidos. A. Gemelos con dos cabezas, un tórax ancho, dos columnas, dos corazones parcialmente fusionados, cuatro pulmones y un intestino duplicado por debajo del fleón. B. Gemelos unidos a nivel de la cabeza (craneópago) con múltiples deformidades de los miembros.

lagos sanguíneos maternos y son bañadas por su contenido. En todo momento la circulación fetal se halla separada de la circulación materna por: a) una membrana sincitial (derivada del corion) y b) células endoteliales de los capilares fetales. En consecuencia, la placenta humana es de tipo **hemocorial**.

Los lagos intervellosos de la placenta que ha llegado a su desarrollo completo contienen aproximadamente 150 mL de sangre materna, que se renueva tres a cuatro veces por minuto.

La superficie de las vellosidades ocupa entre 4 y 14 m², facilitando el intercambio entre la madre y el hijo.

Las principales funciones de la placenta son: a) el intercambio de gases; b) el intercambio de elementos nutritivos y de electrolitos; c) el transporte de anticuerpos maternos, lo cual confiere inmunidad pasiva al feto; d) la producción de hormonas, como la progesterona, el estradiol y el estrógeno (además, elabora gonadotropina coriónica humana [hCG] y somatomamotrofina), y e) desintoxicación de algunas drogas.

El **amnios** es un saco voluminoso que contiene líquido amniótico, en el cual el feto está suspendido por el cordón umbilical. El líquido cumple las siguientes funciones: a) amortigua las sacudidas; b) permite los movimientos fetales, y c) impide que el embrión se adhiera a los tejidos circundantes. El feto deglute líquido amniótico, el cual es absorbido a través del intestino y eliminado por la placenta. El feto agrega además orina al líquido amniótico, pero la composición de ésta es en su mayor parte agua. El aumento excesivo de líquido amniótico (**hidramnios**) se asocia con anencefalia y atresia esofágica, mientras que una cantidad insuficiente (**oligohidramnios**) está relacionada con la agenesia renal.

El **cordón umbilical** del feto está rodeado por el amnios y presenta: a) dos arterias umbilicales; b) una vena umbilical, y c) la gelatina de Wharton, que hace las veces de almohadilla protectora para los vasos.

En embarazos múltiples, las membranas fetales varían según el origen y el momento de formación de los gemelos. Dos tercios de los gemelos son **dicigóticos**, o **fraternos** y cada uno de ellos posee su propio amnios, corion y placenta, que a veces están fusionados. Los gemelos **monocigóticos** o **idénticos** tienen por lo general su propio amnios, pero comparten el corion y la placenta. En los casos de **gemelos unidos**, que no se separan por completo, existe solamente un amnios, un corion y una placenta.

PROBLEMAS A RESOLVER

1. Una ecografía obtenida a los siete meses de gestación muestra demasiado espacio (acumulación de líquido) en la cavidad amniótica. ¿Cómo se llama esta condición y cuáles son sus causas?
2. En el período avanzado de su embarazo una mujer cree que pudo haber estado expuesta a los efectos del tolueno en su lugar de trabajo, durante la tercera semana de la gestación, pero comenta con sus compañeras que no está preocupada porque cree que la placenta protege a su hijo de los factores tóxicos, ya que actúa como una barrera. ¿Está en lo cierto?

Lecturas recomendadas

- Bassett JM: Current perspectives on placental development and its integration with fetal growth. *Proc Nutr Soc* 50:311, 1991.
- Benirschke K, Kaufman P: *The Pathology of the Human Placenta*. Berlin, Springer-Verlag, 1990.
- Hay WW: In vivo measurements of placental transport and metabolism. *Proc Nutr Soc* 50:355, 1991.
- Levi S: Ultrasonic assessment of the high rate of human multiple pregnancy in the first trimester. *J Clin Ultrasound* 4:3, 1976.
- Naeye RL: *Disorders of the Placenta, Fetus, and Neonate*. St Louis, Mosby-Year Book, 1992.

- Nyberg DA, Callan PW: Ultrasound evaluation of the placenta. In Callan PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988.
- Peipert JF, Donnenfeld AE: Oligohydramnios: a review. *Obstet Gynecol* 46:325, 1991.
- Petraglia F, et al.: Neuroendocrine mechanisms regulating placental hormone production. *Contrib Gynecol Obstet* 18:147, 1991.
- Schnauffer L: Conjoined twins. In Raffensperger JG (ed): *Swenson's Pediatric Surgery*. 5th ed. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1990.
- Spencer R: Conjoined twins: theoretical embryologic basis. *Teratology* 45:591, 1992.
- Wallace I, Wallace A: *The Two*. New York, Simon and Schuster, 1978.



Parte II

Embriología especial

8

Sistema esquelético

El sistema esquelético se desarrolla a partir del **mesodermo paraxial** y de la **lámina lateral (hoja somática)** y la **cresta neural**. El mesodermo paraxial forma bloques de tejido dispuestos en serie a cada lado del tubo neural, denominados **somitómeros** en la región cefálica y **somitas** a partir de la región occipital hacia caudal. Los somitas se diferencian en una porción ventromedial, el **esclerotoma** y una parte dorsolateral, el **dermomiótoma**. Al finalizar la cuarta semana las células del esclerotoma se tornan polimorfas y constituyen un tejido laxo, el **mesénquima**, o tejido conectivo embrionario (fig. 8-1). Las células mesenquimáticas se caracterizan porque emigran y se diferencian de muchas maneras; pueden convertirse en fibroblastos, condroblastos y **osteoblastos (células formadoras de hueso)**.

La capacidad de formar hueso que tiene el mesénquima no está limitada a las células del esclerotoma, también tiene lugar en la hoja somática del mesodermo de la pared del cuerpo, que aporta células mesodérmicas para formar las cinturas escapular y pelviana y los huesos largos de las extremidades. También se ha demostrado que las células de la cresta neural de la región de la cabeza se diferencian en mesénquima y participan en la formación de los huesos de la cara y el cráneo. Los somitas y somitómeros occipitales contribuyen también a la formación de la bóveda craneana y de la base del cráneo. En algunos huesos, como en los huesos planos del cráneo, el mesénquima se diferencia directamente en hueso, proceso que recibe el nombre de **osificación membranosa** (fig. 8-2). No obstante, en la mayoría de los huesos, las células mesenquimáticas dan origen primero a **moldes de cartilago hialino**, los cuales, a su vez, se osifican por el proceso de **osificación endocondral** (figs. 8-5 y 8-13). A continuación veremos el desarrollo y algunas anomalías de las estructuras óseas más importantes.

Cráneo

El cráneo puede dividirse en dos partes: el **neurocráneo**, que forma una cubierta protectora para el encéfalo, y el **viscerocráneo**, que constituye el esqueleto de la cara.

NEUROCRÁNEO

Conviene dividir al neurocráneo en dos partes: a) la porción membranosa formada por los **huesos planos**, que rodean al cerebro como una bóveda, y b) la **porción cartilaginosa** o **condrocráneo**, que forma los huesos de la base del cráneo.

Neurocráneo membranoso

Los lados y el techo del cráneo se desarrollan a partir de las células de la cresta neural, salvo la región occipital y las partes posteriores de la cápsula ótica que se originan del mesodermo paraxial (fig. 8-3). El mesénquima de estos dos orígenes reviste el cerebro y pasa

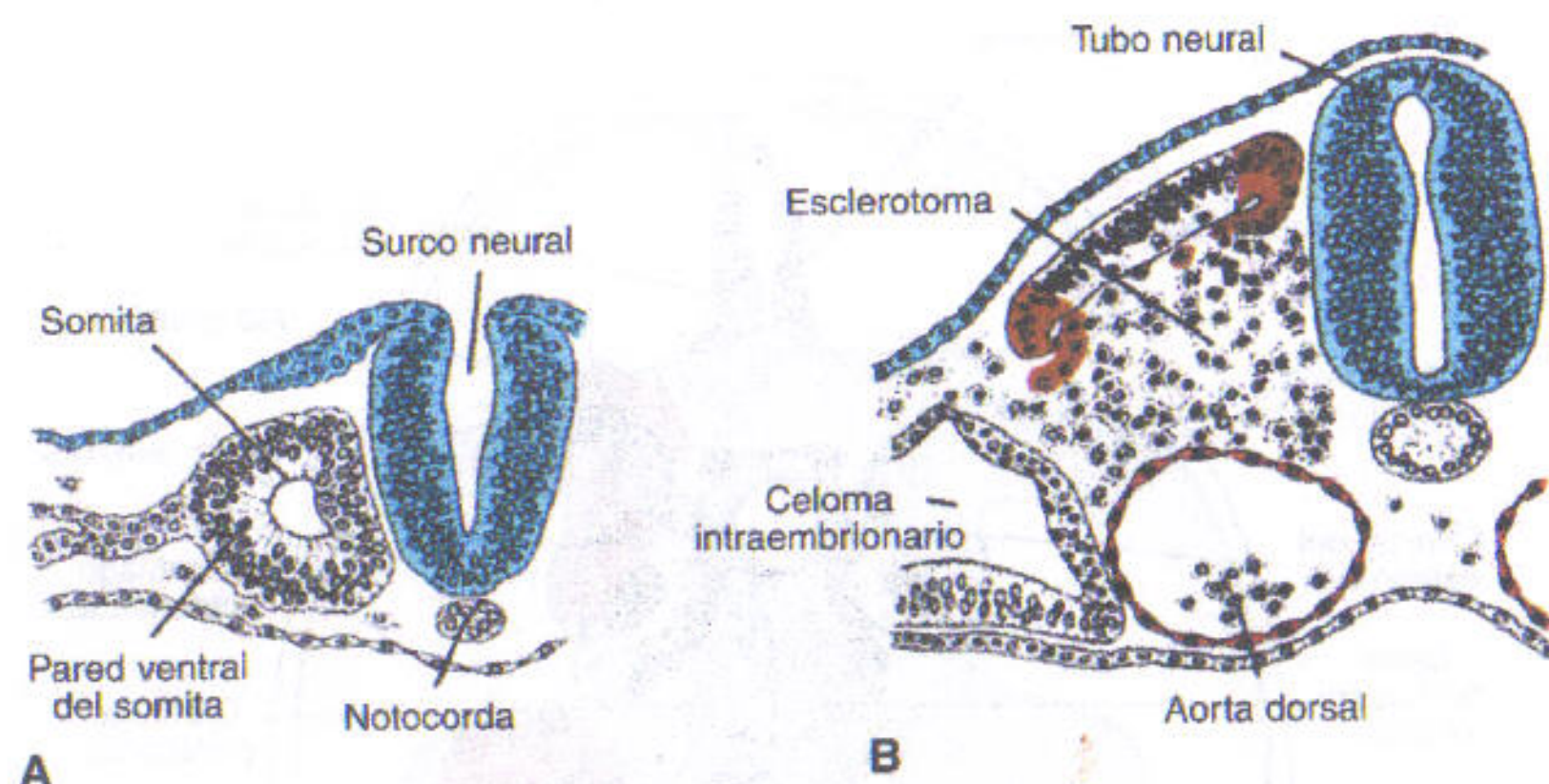


Fig. 8-1. Desarrollo del somita. **A.** Las células del mesodermo paraxial se han dispuesto alrededor de una pequeña cavidad. **B.** Como consecuencia de la ulterior diferenciación las células de la pared ventromedial pierden su disposición epitelial y se transforman en mesenquimáticas. En conjunto reciben el nombre de esclerotoma. Las células de la pared dorsolateral del somita forman la musculatura del miembro y de la pared corporal, mientras que las células de la región dorsomedial migran cerca del epitelio dorsal remanente (el dermomiótoma) para formar el miótoma.

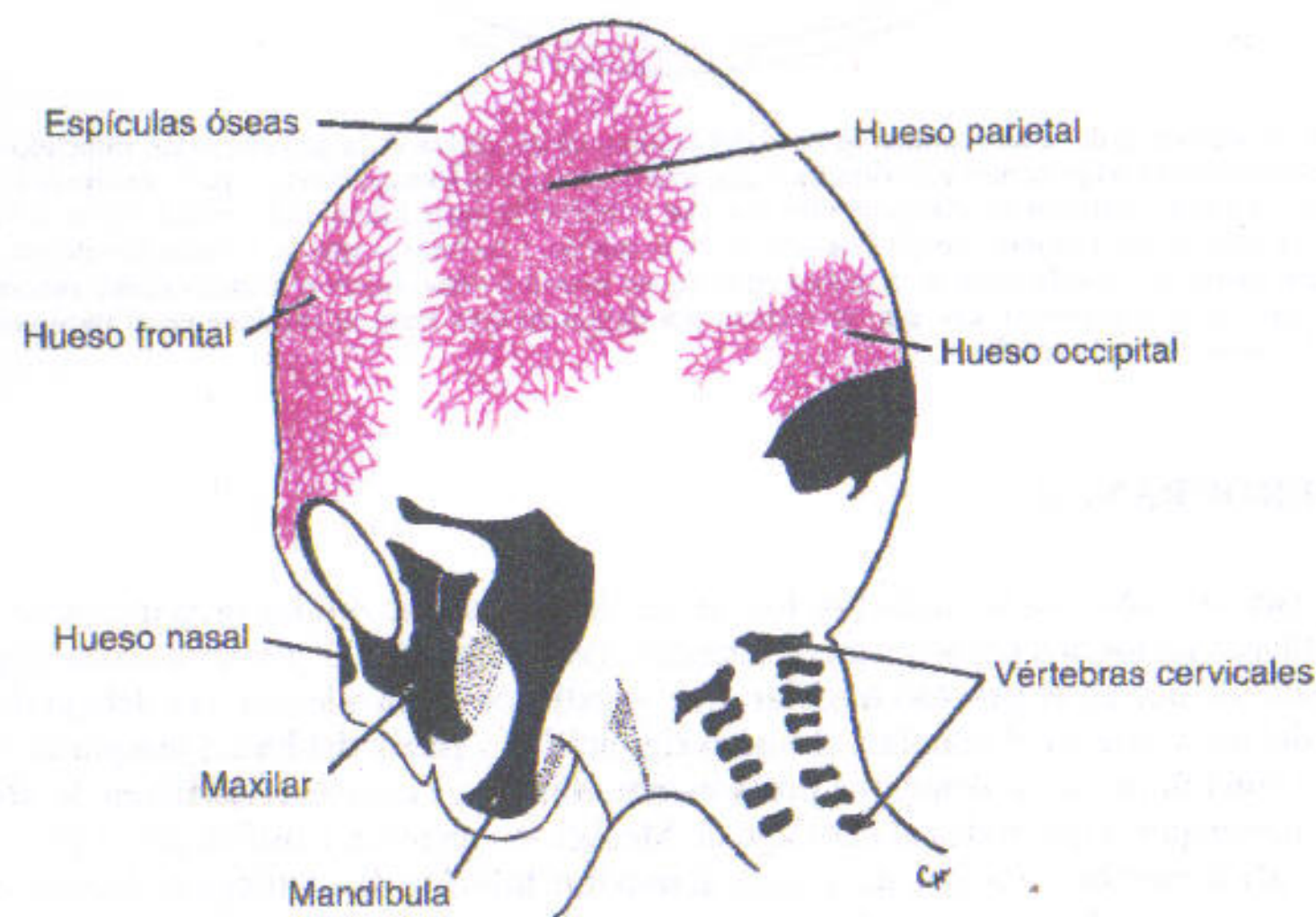


Fig. 8-2. Huesos del cráneo de un feto de 3 meses en el que se observan las espículas óseas que se extienden a partir de los centros de osificación primaria en los huesos planos del cráneo.

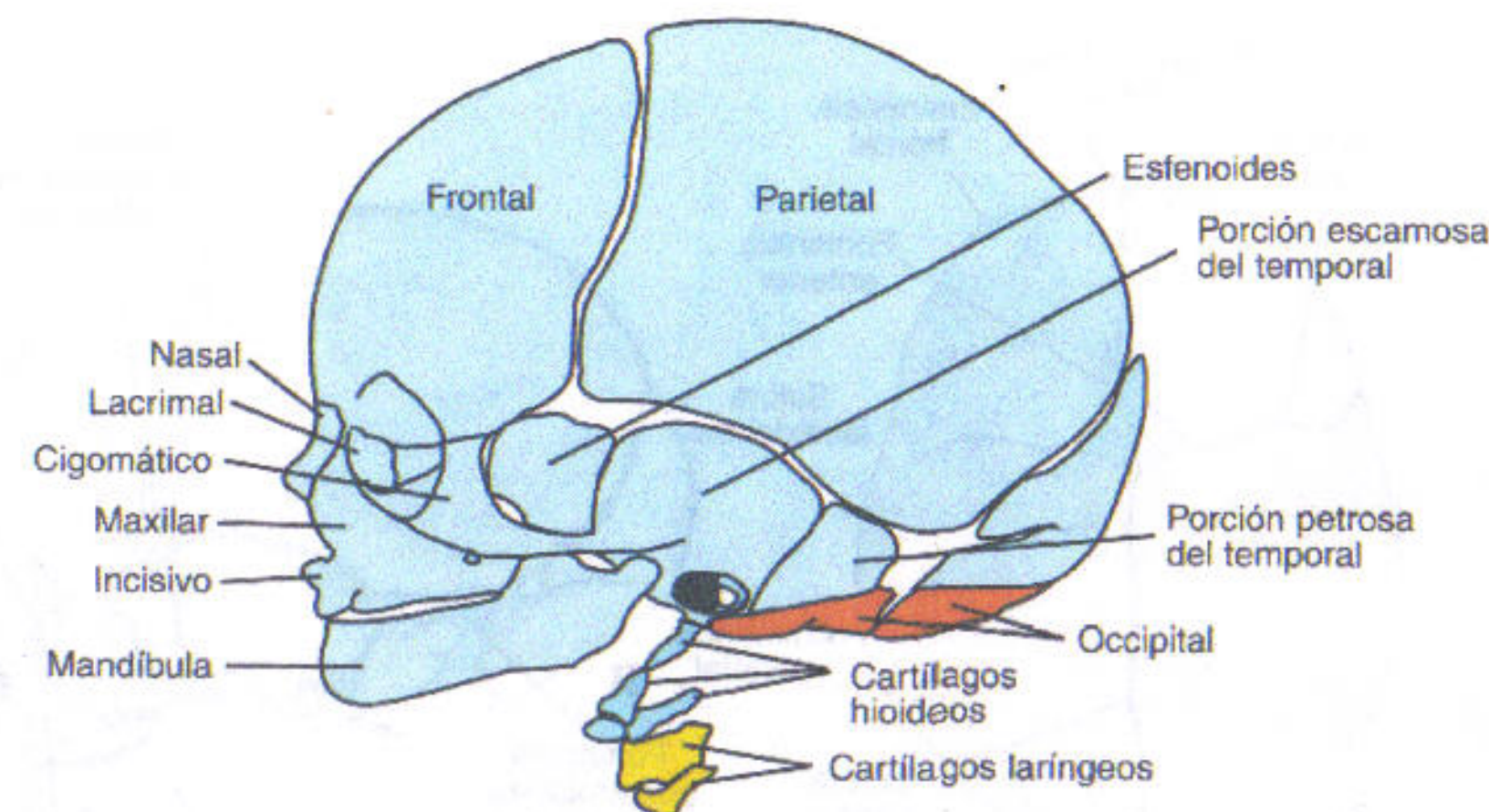


Fig. 8-3. Estructuras esqueléticas de la cabeza y la cara. El mesénquima de estas estructuras deriva de la cresta neural (azul), el mesodermo de la lámina lateral (amarillo) y el mesodermo paraxial (somitas y somíómeros) (rojo).

por el proceso de **osificación membranosa**. Como consecuencia de ello se forma una cierta cantidad de huesos membranosos planos que se caracterizan por la presencia de **espículas óseas** semejantes a agujas. Estas espículas irradian en forma progresiva a partir de los centros de osificación primaria hacia la periferia (fig. 8-2). Durante el crecimiento en la vida fetal y el período posnatal, los huesos membranosos aumentan de volumen por aposición de nuevas capas sobre su superficie externa y por resorción osteoclástica simultánea que tiene lugar desde el interior.

Cráneo del recién nacido

En el momento del nacimiento, los huesos planos del cráneo están separados entre sí por surcos angostos de tejido conectivo, las **suturas**, que también derivan de la cresta neural. En los sitios donde se encuentran más de dos huesos, las suturas son anchas y se denominan **fontanelas** (fig. 8-4). La más notable de todas es la **fontanela anterior** o **frontal**, que se encuentra donde se unen los dos huesos parietales y los dos frontales. Las suturas y las fontanelas permiten que los huesos del cráneo se superpongan entre sí durante el parto (proceso denominado **modelado**). Poco después del nacimiento, los huesos membranosos vuelven a su posición original y confieren al cráneo su apariencia redondeada. En realidad, el tamaño de la bóveda es sorprendentemente grande en comparación con la región facial pequeña (fig. 8-4B).

Diversas suturas y fontanelas mantienen su carácter membranoso bastante tiempo después del nacimiento. El crecimiento de los huesos de la bóveda craneana continúa después del nacimiento y se debe sobre todo al desarrollo del cerebro. Aun cuando el niño de 5 a 7 años tiene casi completa su capacidad craneana, algunas suturas permanecen abiertas hasta la edad adulta. En los primeros años de la vida, la palpación de la fontanela anterior proporciona datos valiosos acerca de la normalidad del proceso de osificación del cráneo y de la presión intracraneana.

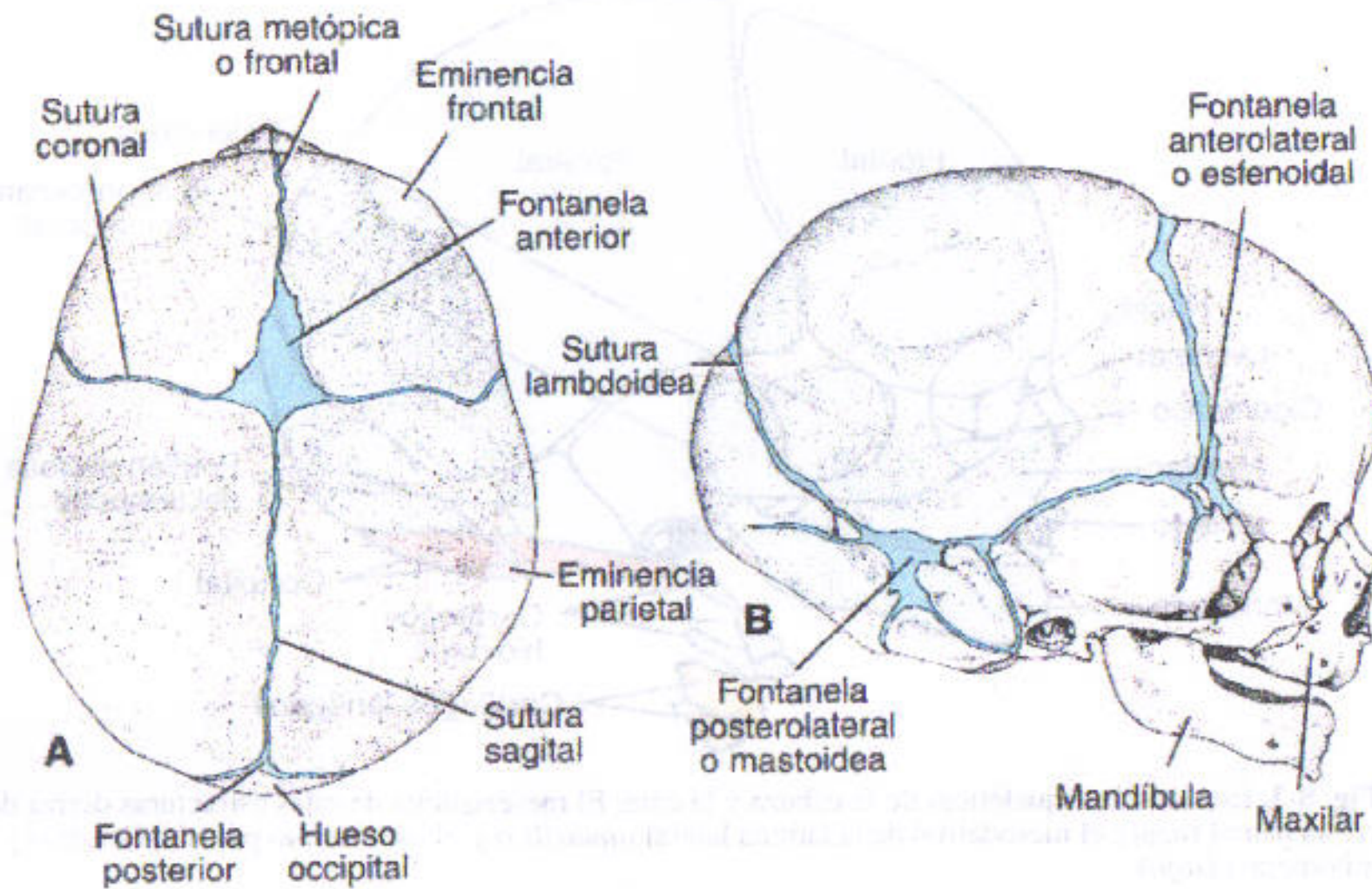


Fig. 8-4. Cráneo de un neonato, visto desde arriba (A) y por el lado derecho (B). Obsérvense las fontanelas anterior y posterior y las suturas. La fontanela posterior se cierra aproximadamente tres meses después del nacimiento; la fontanela anterior lo hace hacia la mitad del segundo año. Muchas de las suturas desaparecen durante la edad adulta.

Neurocráneo cartilaginoso o condrocráneo

El neurocráneo cartilaginoso o condrocráneo del cráneo está formado, en un comienzo, por varios cartílagos separados (fig. 8-5). Los que se encuentran por delante del límite rostral de la notocorda, que termina a nivel de la glándula hipófisis en el centro de la silla turca, derivan de las células de la cresta neural. Ellos forman el **condrocráneo precordial**. Los que se encuentran por detrás de este límite se originan en el mesodermo paraxial y forman el **condrocráneo cordal**. Cuando estos cartílagos se fusionan y osifican por el proceso de osificación endocondral, se forma la base del cráneo.

La base del hueso occipital está formada por el **cartílago paracordal** y por los cuerpos de tres **esclerotomas occipitales** (fig. 8-5). Por delante de la lámina de la base occipital están los **cartílagos hipofisarios** y las **trabéculas craneales**. Muy pronto estos cartílagos se fusionan para formar el cuerpo del **esfenoides** y el **etmoides**, respectivamente. De esta manera se origina una placa mediana alargada de cartílago, que va desde la región nasal hasta el borde anterior del **agujero occipital (foramen magnum)**.

A cada lado de la placa mediana aparecen otras condensaciones mesenquimáticas. La más rostral, el **ala orbitaria**, forma el ala menor del hueso esfenoides. En sentido caudal le sigue el **ala temporal**, que da origen al ala mayor del esfenoides. Un tercer componente, la **cápsula periótica**, origina las porciones petrosa y mastoidea del hueso temporal. Más adelante estas partes se unen entre sí y con la lámina mediana, dejando los orificios por los cuales salen del cráneo los nervios craneales (fig. 8-5).

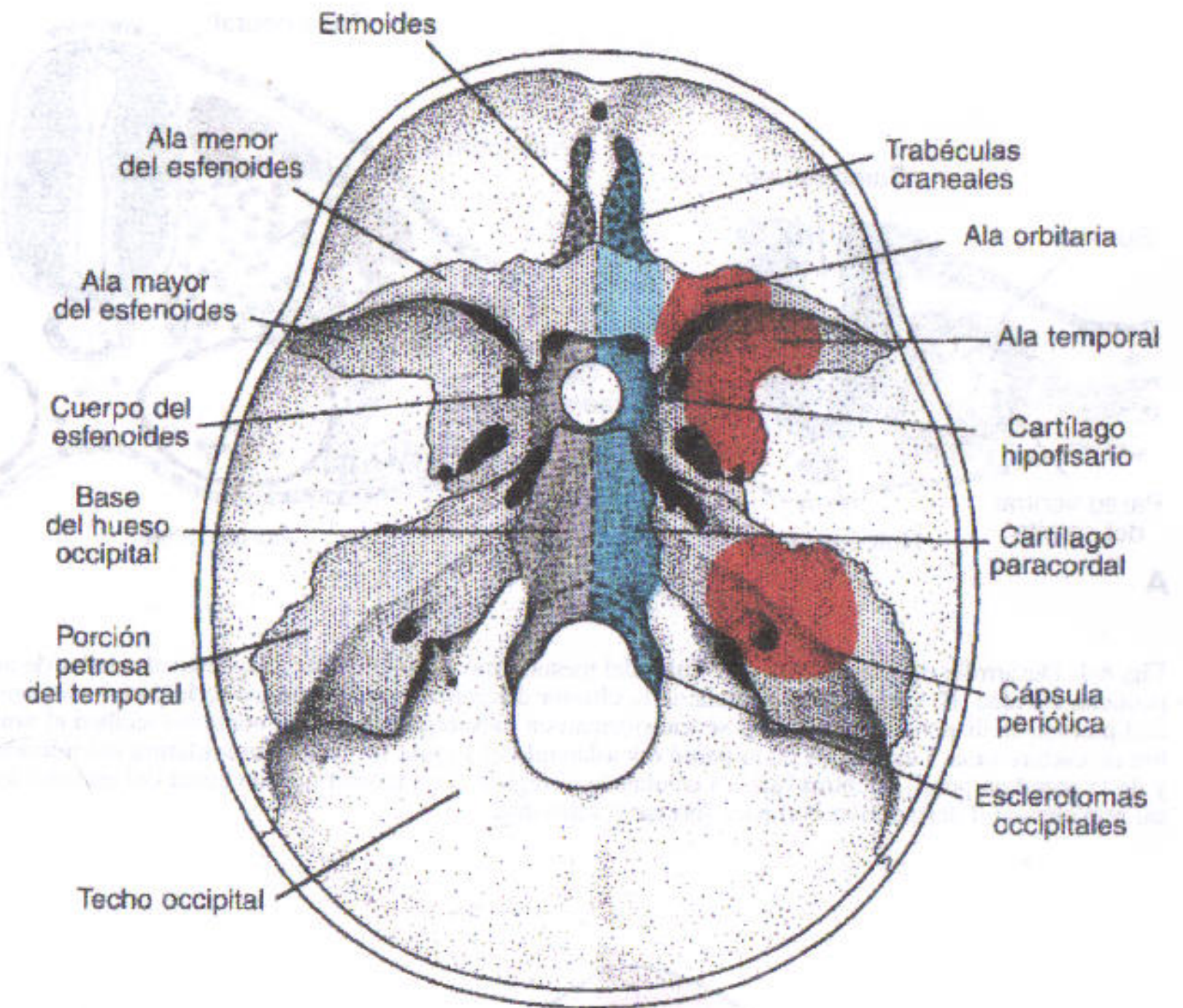


Fig. 8-5. Vista dorsal del condrocráneo o base del cráneo, en el adulto. A la derecha están indicados, en azul, los diferentes componentes embrionarios que intervienen en la formación de la parte media del condrocráneo; en rojo aparecen los componentes que van a formar la parte lateral del condrocráneo. A la izquierda se indican los nombres de las estructuras en el adulto. Los huesos que se forman por delante de la porción rostral de la silla turca se originan en la cresta neural y constituyen el condrocráneo precordial (por delante de la notocorda). Los que se forman por detrás de esta zona se originan en el mesodermo paraxial (condrocráneo cordal).

VISCEROCRÁNEO

El viscerocráneo está formado por los huesos de la cara y se origina principalmente en los cartílagos de los dos primeros arcos faríngeos (véase cap.15). El primer arco da origen a una porción dorsal, el **proceso maxilar**, que se extiende hacia adelante por debajo de la región del ojo y origina el **maxilar**, el **hueso cigomático** y **parte del hueso temporal** (fig. 8-6). La porción ventral se denomina **proceso mandibular** y contiene el **cartílago de Meckel**. El mesénquima que rodea al cartílago de Meckel se condensa y osifica por el proceso de osificación membranosa para dar origen al **maxilar inferior**. El cartílago de Meckel desaparece, salvo en el ligamento **esfenomandibular**. El extremo dorsal del proceso mandibular, junto con el del segundo arco faríngeo, da origen más adelante al **yunque**, al **martillo** y al **estribo** (fig. 8-6). La osificación de estos tres huesecillos comienza en el cuarto mes y por eso son los primeros huesos que experimentan osificación completa. El mesénquima

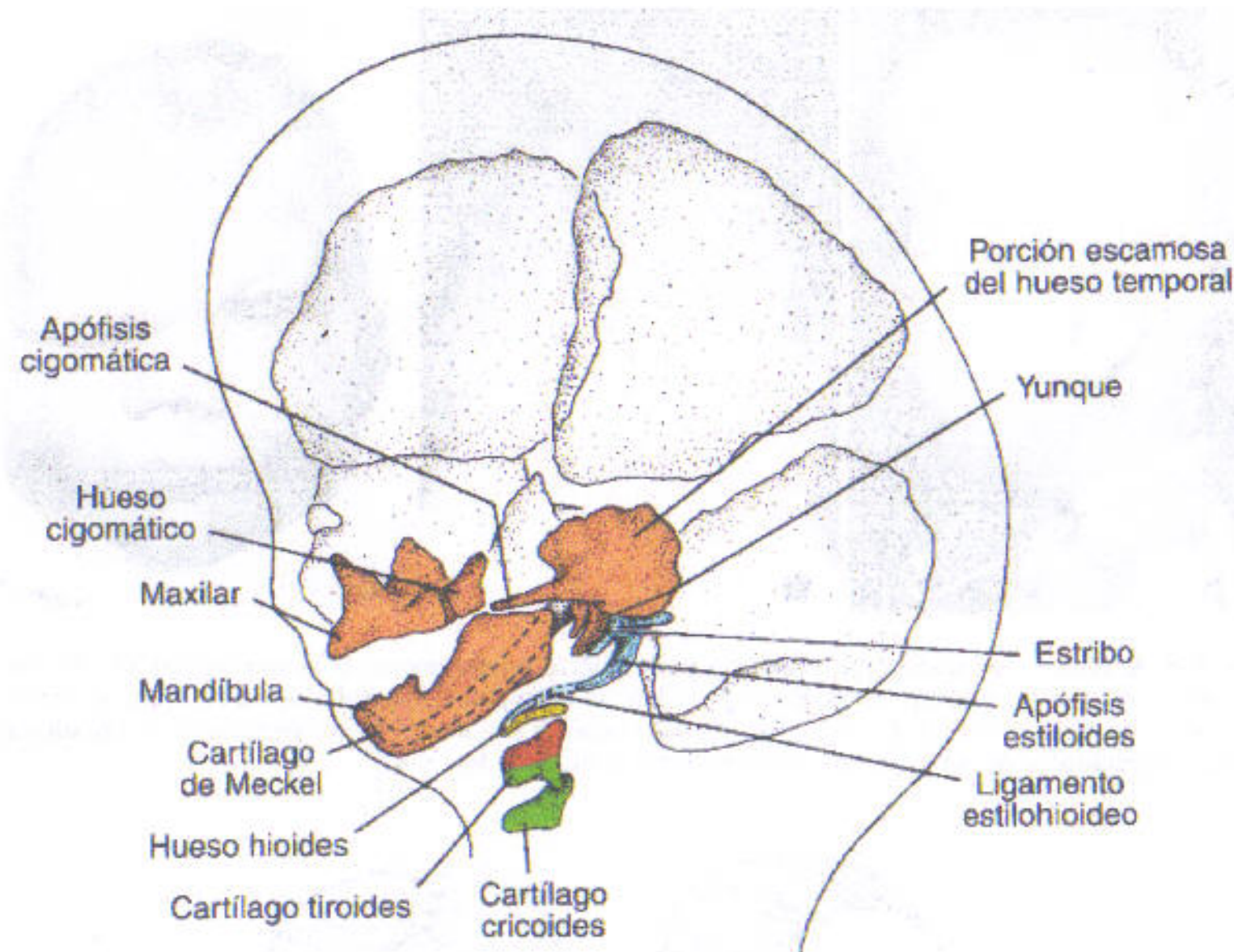


Fig. 8-6. Vista lateral de la cabeza y de la región del cuello de un feto de más edad, donde se ven los derivados de los cartílagos de los arcos que participan en la formación de los huesos de la cara.

para la formación de los huesos de la cara deriva de células de la cresta neural que forman también los huesos nasal y lagrimal (fig. 8-3).

En un principio, la cara es pequeña en comparación con el neurocráneo. Ello se debe a: a) la falta virtual de senos neumáticos paranasales y b) el reducido tamaño de los huesos, sobre todo de los maxilares. Con la aparición de los dientes y el desarrollo de las cavidades aéreas paranasales, la cara adquiere sus caracteres humanos.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Defectos craneofaciales y displasias esqueléticas

Células de la cresta neural

Las células de la cresta neural originadas en el neuroectodermo forman el esqueleto facial y la mayor parte del cráneo. Estas células representan también una población vulnerable cuando salen del neuroectodermo y a menudo son el blanco de los agentes teratogénicos. Por lo tanto, no es sorprendente que las anomalías craneofaciales sean defectos congénitos comunes (véase también cap. 15).

Craneosquisis

En algunos casos no se forma la bóveda craneana (**craneosquisis**) y el tejido encefálico que permanece expuesto al líquido amniótico sufre un proceso de degeneración, que provoca **anencefalia**. El defecto se debe a falta de cierre del neuroporo craneal (fig. 8-7A). Aun cuando los niños con defectos graves del cráneo y del cerebro no pueden sobrevivir, aquellos con defectos relativamente pequeños del cráneo por los cuales se hernian el tejido cerebral, las meninges, o ambas estructuras (**meningocele craneal** y **meningoencefalocele**, respectivamente) (fig. 8-7B), pueden ser tratados con éxito. En estos casos, el grado de déficit neurológico depende de la extensión del daño del tejido encefálico.

Craneosinostosis y enanismo

El cierre prematuro de una o varias suturas ocasiona otro grupo importante de anomalías del cráneo. Estas anomalías se denominan, en conjunto, **craneosinostosis**. La forma del cráneo depende de cuál de las suturas se cierra prematuramente. El cierre temprano de la sutura sagital produce expansión frontal y occipital y el cráneo se torna largo y angosto (**escafocefalia**) (fig. 8-8A). El cierre prematuro de la sutura coronal produce un cráneo corto y alto, llamado **acrocefalia** o **turricefalia** (fig. 8-8B). Si las suturas coronal y lambdoidea se cierran prematuramente de un solo lado, el resultado es una craneosinostosis asimétrica conocida como **plagiocefalia** (fig. 8-8C).

Uno de los adelantos más emocionantes de la biología y genética molecular es el descubrimiento del papel de los **factores de crecimiento fibroblástico** (FGF) y de los **receptores de factores de crecimiento fibroblástico** (FGFR) en las displasias esqueléticas. Hay nueve miembros de la familia de FGF y cuatro receptores. Estos regulan conjuntamente los eventos celulares, incluida la proliferación, la diferenciación y la migración celular. La señalización está mediada por los receptores, que son moléculas de **transmembrana tirosina cinasa**, que tienen, cada uno de ellos, tres dominios de inmunoglobulinas extracelulares, un segmento transmembrana y un dominio citoplasmático tirosina cinasa. Los **FGFR-1** y **FGFR-2** son coexpresados en las regiones precartilagíneas y preóseas, incluyendo las estructuras craneofaciales; el **FGFR-3** se expresa en la placa de cartílago de crecimiento de los huesos largos. Las mutaciones en estos receptores, que a menudo involucran sólo la sustitución de un único aminoácido, se han relacionado con tipos específicos de **craneosinostosis** (**FGFR-1** y **FGFR-2**) y con varias formas de **enanismo** (**FGFR-3**) (fig. 8-9 y cuadro 8-1).

La **acondroplasia** (ACH), la forma más común de enanismo (1/26.000 nacidos vivos), afecta principalmente a los huesos largos. Otros defectos esqueléticos incluyen un cráneo grande con hipoplasia centrofacial, dedos cortos y una curvatura espinal acentuada (fig. 8-10). La ACH se hereda de forma autosómica dominante y en el 80% de los casos aparece esporádicamente. La **displasia tanatofórica** es el tipo más común de enanismo neonatal letal (1/20.000 nacidos vivos). Existen dos tipos y ambas son autosómicas dominantes. La tipo I está caracterizado por fémures cortos, curvados, con cráneo en forma de trébol (trilobado) o sin él; en la tipo II, los fémures están derechos, relativamente largos y tienen un cráneo en forma de trébol marcado provocado por la craneosinostosis (fig. 8-11). La **hipocondroplasia**, otra forma de enanismo autosómico dominante, parece ser un tipo moderado de ACH. Todos estos tipos de displasias esqueléticas tienen en común mutaciones en **FGFR-3**, que provoca una anormal formación de hueso endocondral, de modo tal que el crecimiento en longitud de los huesos y de la base del cráneo están afectados desfavorablemente.



Fig. 8-7. A. Niño con anencefalia. Los pliegues neurales cefálicos no se elevan, ni se fusionan y dejan abierto el neuroporo craneal. El cráneo no llega a formarse y los tejidos encefálicos degeneran. B. Paciente con meningocele. Se trata de una anomalía bastante frecuente que puede ser reparada con éxito.

Además de las mutaciones en los FGFR, alteraciones en los genes de caja homeótica **Msx2** provocan craneosinostosis autosómica dominante tipo Boston. Esta anomalía, caracterizada por la variabilidad de expresión, puede involucrar a una o más suturas.

La **acromegalia** es provocada por el hiperpituitarismo congénito y la producción excesiva de la hormona de crecimiento. Se caracteriza por un desproporcionado agrandamiento de la cara, las manos y los pies. Algunas veces, la acromegalia produce un mayor crecimiento excesivo simétrico y gigantismo.

Uno de los principales inconvenientes que se presentan en las operaciones de craneosinostosis es la tendencia a la unión de los huesos después de abrir las suturas que experimentaron un cierre prematuro. En consecuencia, se extraen los huesos del cráneo, se los fragmenta en trozos y los fragmentos son restituidos dejando grandes espacios intercalados entre ellos. Entonces se deja continuar el crecimiento óseo en los bordes de estos segmentos, que va llenando los espacios hasta que se forma el cráneo completo.

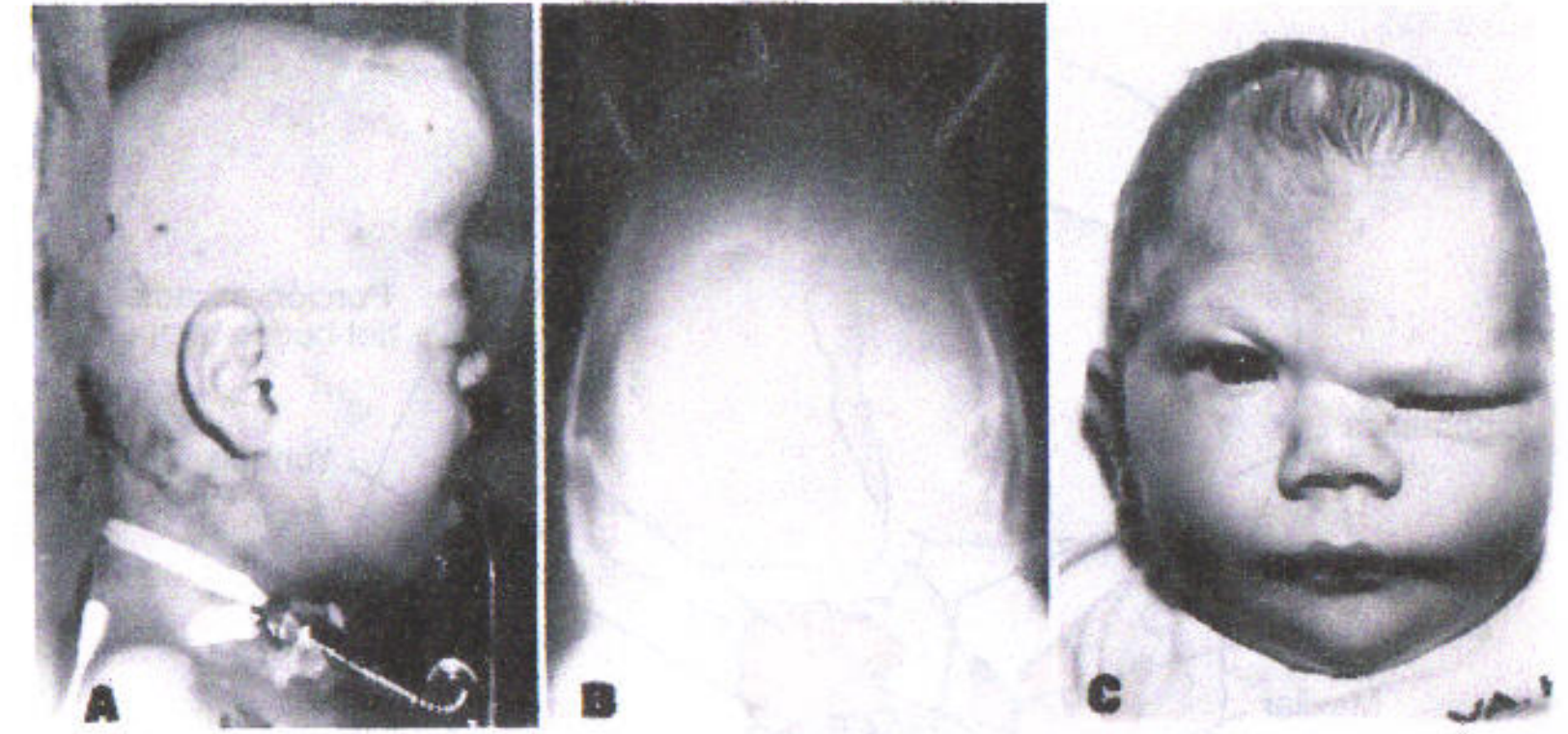


Fig. 8-8. A. Niño con escafocefalia causada por el cierre prematuro de la sutura sagital. Obsérvense las prominencias frontal y occipital. B. Radiografía de un niño con acrocefalia ocasionada por el cierre prematuro de la sutura coronal. C. Niño con plagiocefalia resultante del cierre prematuro de las suturas coronal y lambdoidea de un lado del cráneo (véanse suturas en fig. 8-4).

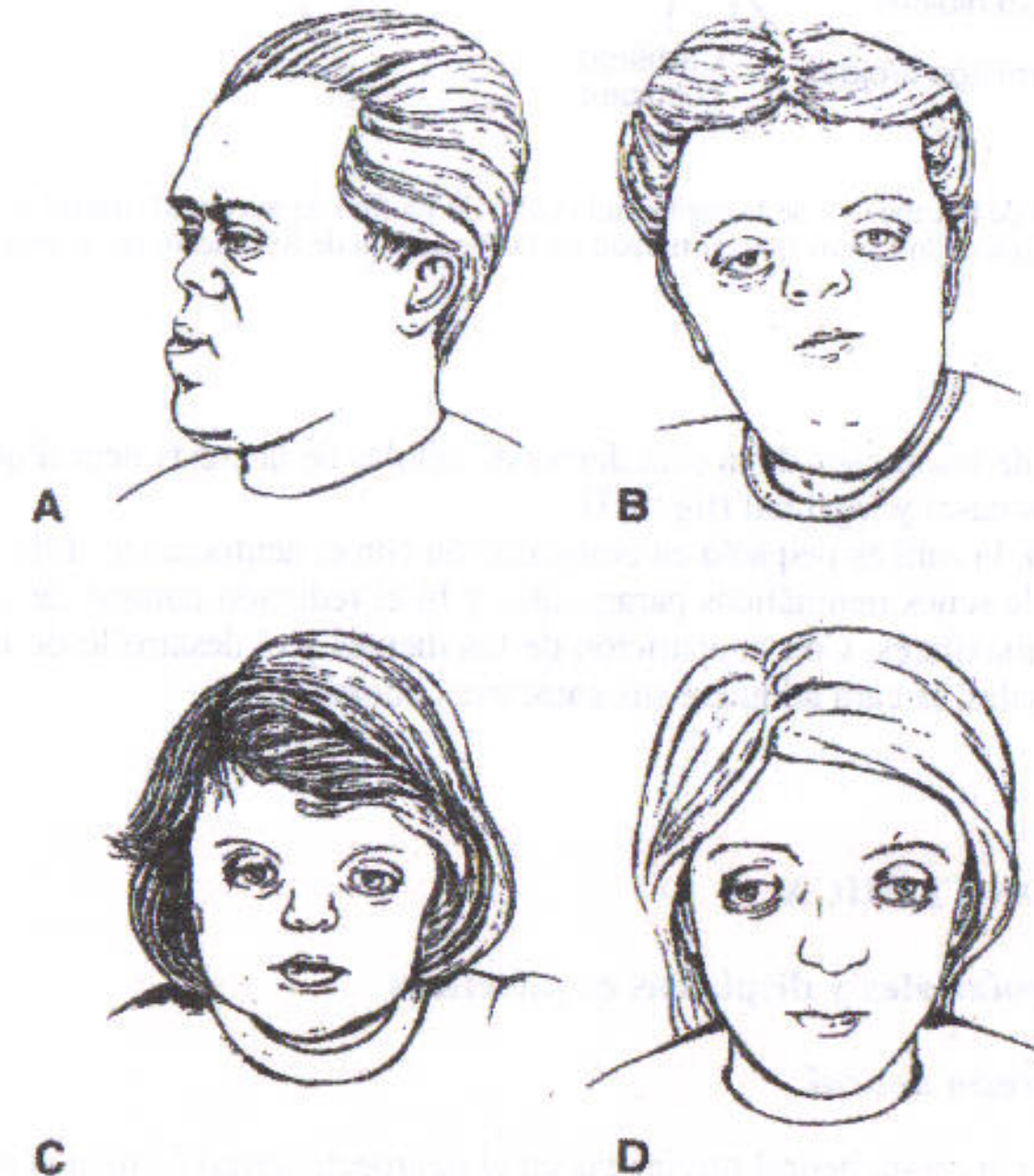


Fig. 8-9. Facies de niños con acondroplasia y diferentes tipos de craneosinostosis. A. Acondroplasia. B. Síndrome de Apert. C. Síndrome de Pfeiffer. D. Síndrome de Crouzon. Todos los individuos afectados por estos síndromes tienen en común el escaso desarrollo del área centofacial (A).

Cuadro 8-1. Genes asociados con defectos esqueléticos

Gen	Cromosoma	Anomalia	Fenotipo
FGFR1	8cen	Síndrome de Pfeiffer	Craneosinostosis, pulgares y dedos de los pies anchos y grandes, cráneo en forma de trébol (trilobado), escaso desarrollo de la cara
FGFR2	10q25	Síndrome de Pfeiffer	Igual al anterior
		Síndrome de Apert	Craneosinostosis, escaso desarrollo de la cara, sindactilia simétrica de manos y pies.
		Síndrome de Jackson-Wiss	Craneosinostosis, escaso desarrollo de la cara, anomalías del pie, manos generalmente respetadas
FGFR3	4p16	Síndrome de Crouzon	Craneosinostosis, escaso desarrollo de la cara, sin defectos en manos y pie
		Acondroplasia	Enanismo con extremidad corta, escaso desarrollo de la cara
		Displasia tanatofórica (tipo I)	Fémures cortos curvados, con cráneo en forma de trébol o sin él
		Displasia tanatofórica (tipo II)	Fémures relativamente largos, marcados signos de cráneo en forma de trébol
MSX2 HOXA13	5q	Hipocondroplasia	Forma moderada de acondroplasia con características craneofaciales normales.
		Craneosinostosis tipo Boston	Craneosinostosis
HOXD13	2q31	Síndrome mano-pie-gental	Dígitos pequeños, cortos, útero dividido, hipospadia
		Simpolidactilia	Dígitos múltiples fusionados

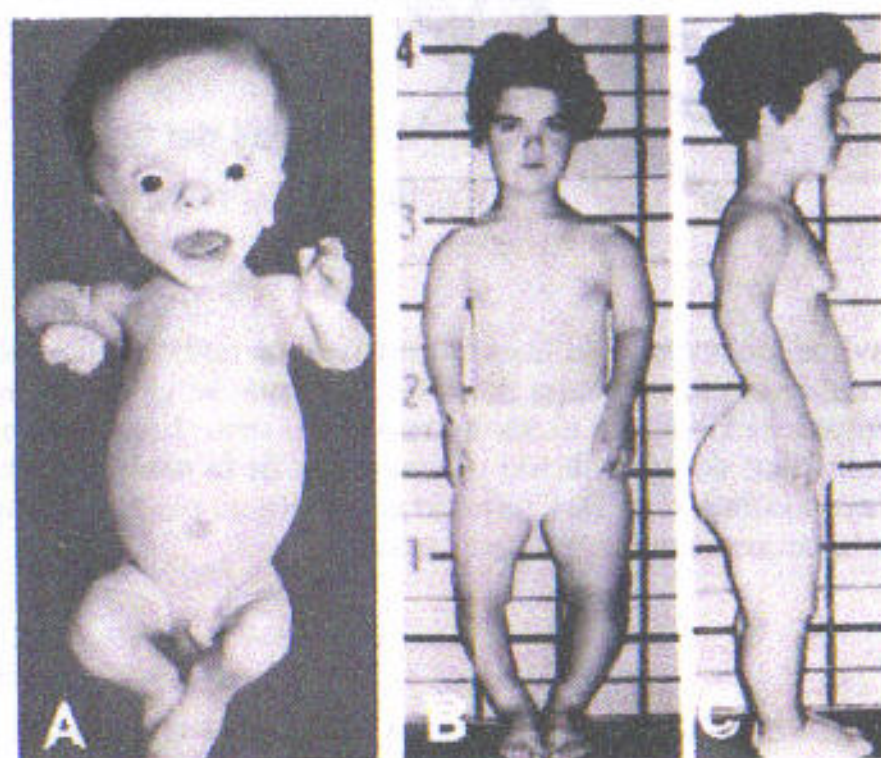


Fig. 8-10. A. Niño de 3 meses con acondroplasia. La cabeza es grande, las extremidades cortas y hay protrusión del abdomen. B. y C. Acondroplasia en una niña de 15 años. El enanismo es del tipo de miembros cortos, que son desproporcionados con respecto al tronco. Se observa arqueamiento de las extremidades, aumento de la lordosis lumbar y la cara pequeña en relación con la cabeza.



Fig. 8-11. Radiografía de un paciente con cráneo en forma de trébol (trilobado) característico del enanismo tanatofórico tipo II. La forma del cráneo se debe a un crecimiento anormal de la base craneal, causado por una mutación en FGFR-3, seguido de craneosinostosis. Las suturas sagital, coronal y lambdoidea suelen estar involucradas.

Microcefalia

La **microcefalia** es una anomalía en la que el cerebro no se desarrolla y como consecuencia de ello el cráneo no se expande. Los niños con microcefalia suelen presentar retardo mental grave.

Extremidades

DESARROLLO Y CRECIMIENTO DE LAS EXTREMIDADES

Los esbozos o primordios de las extremidades se observan en forma de evaginaciones de la pared ventrolateral del cuerpo al término de la cuarta semana de desarrollo (fig. 8-12A). En un principio están formados por un núcleo central de mesénquima, derivado de la hoja somática de la lámina lateral del mesodermo que formará los huesos y tejidos conectivos de la extremidad, cubierto por una capa de ectodermo cúbico. En el borde distal de los esbozos, el ectodermo está algo engrosado y forma la **cresta apical ectodérmica** (CAE) (fig. 8-13A). Esta cresta tiene influencia inductiva sobre el mesénquima subyacen-

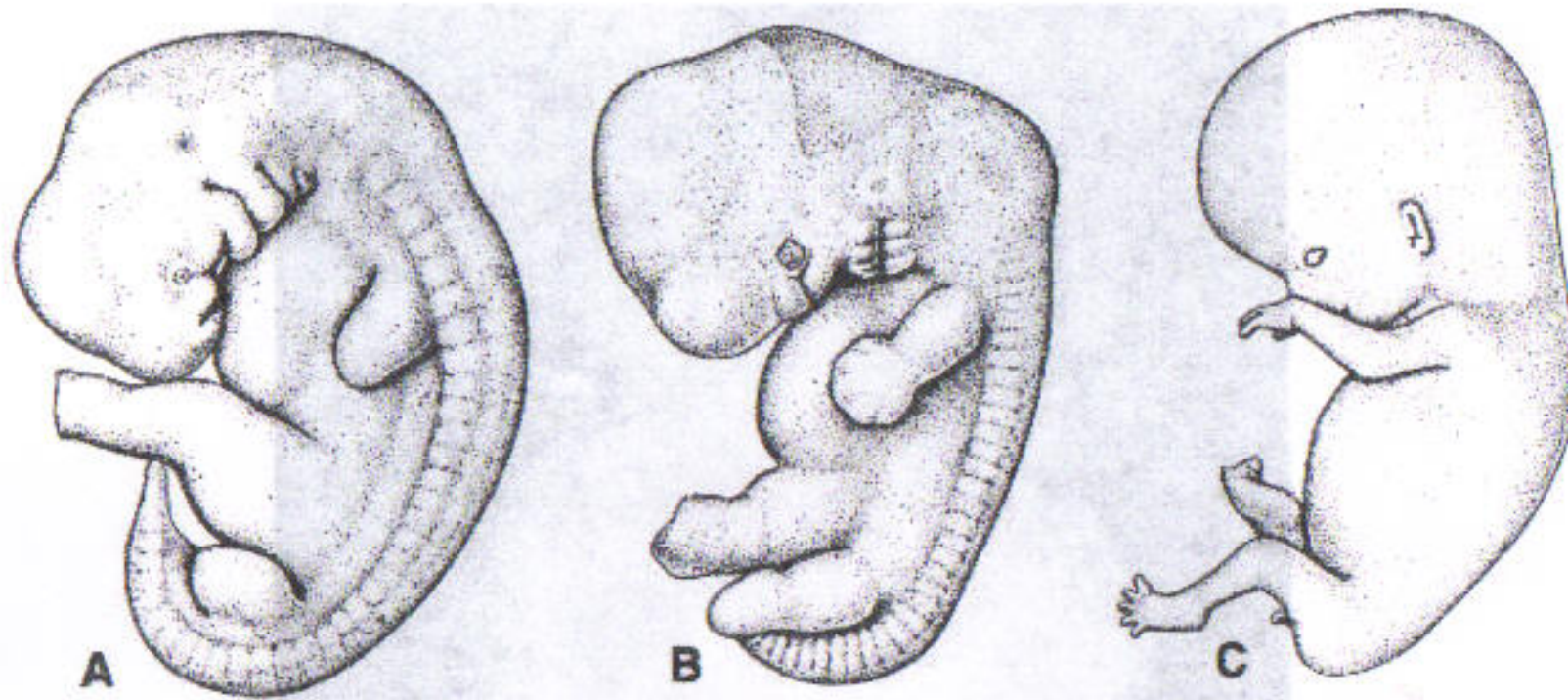


Fig. 8-12. Desarrollo de los esbozos de las extremidades en embriones humanos. A. Cinco semanas. B. Seis semanas. C. Ocho semanas. Adviértase que los esbozos de las extremidades inferiores se hallan algo atrasados en su desarrollo en comparación con los de las superiores.

te, lo que hace que éste se mantenga como una población de células no diferenciadas, en proceso de proliferación rápida, conocida como **zona de progreso**. A medida que crece la extremidad, las células que se encuentran alejadas de la influencia de esta cresta comienzan a diferenciarse en cartílago y músculo. De esta manera, el desarrollo de la extremidad se produce en dirección proximodistal.

En embriones de seis semanas, la porción terminal de los esbozos se aplana y forma las **placas de la mano y del pie** y se separa del segmento proximal por una constricción circular (fig. 8-12B). Más adelante, una segunda constricción divide la porción proximal en dos segmentos y entonces pueden identificarse las partes principales de las extremidades (fig. 8-12C). Los dedos de las manos y de los pies se forman cuando la **muerte celular** en la CAE separa a esta cresta en cinco partes (fig. 8-14A). La posterior formación de los dedos depende de su continua evaginación que se produce por influencia de los cinco segmentos del ectodermo de la cresta, la condensación del mesénquima para formar los surcos interdigitales cartilaginosos y la muerte del tejido intercalado entre los surcos (fig. 8-14B,C).

El desarrollo de las extremidades superiores e inferiores es similar, salvo que la morfogénesis del miembro inferior se produce aproximadamente uno a dos días después que la del miembro superior. También durante la séptima semana de gestación los miembros efectúan un movimiento de rotación en direcciones contrarias. El miembro superior gira 90° lateralmente de modo que los músculos extensores se encuentran sobre la superficie latero-posterior y los pulgares lateralmente, mientras que el miembro inferior experimenta una rotación medial de 90° aproximadamente, lo que hace que los músculos extensores se sitúen sobre la superficie anterior y el dedo gordo del pie en posición medial.

Mientras se establece la configuración externa, el mesénquima de los esbozos comienza a condensarse y hacia la sexta semana de desarrollo pueden identificarse los primeros **moldes de cartílago hialino**, que anuncian la formación de los huesos de las extremidades (fig. 8-13). La osificación de los huesos de las extremidades, **osificación endocondral**, comienza hacia el final del período embrionario. Hacia la duodécima semana de desarrollo se encuentran, en todos los huesos largos de las extremidades, **centros de osificación** primarios. A partir del centro primario que está en el cuerpo o **diáfisis** del hueso, la osificación endocondral avanza en forma gradual hacia los extremos del molde cartilaginoso.

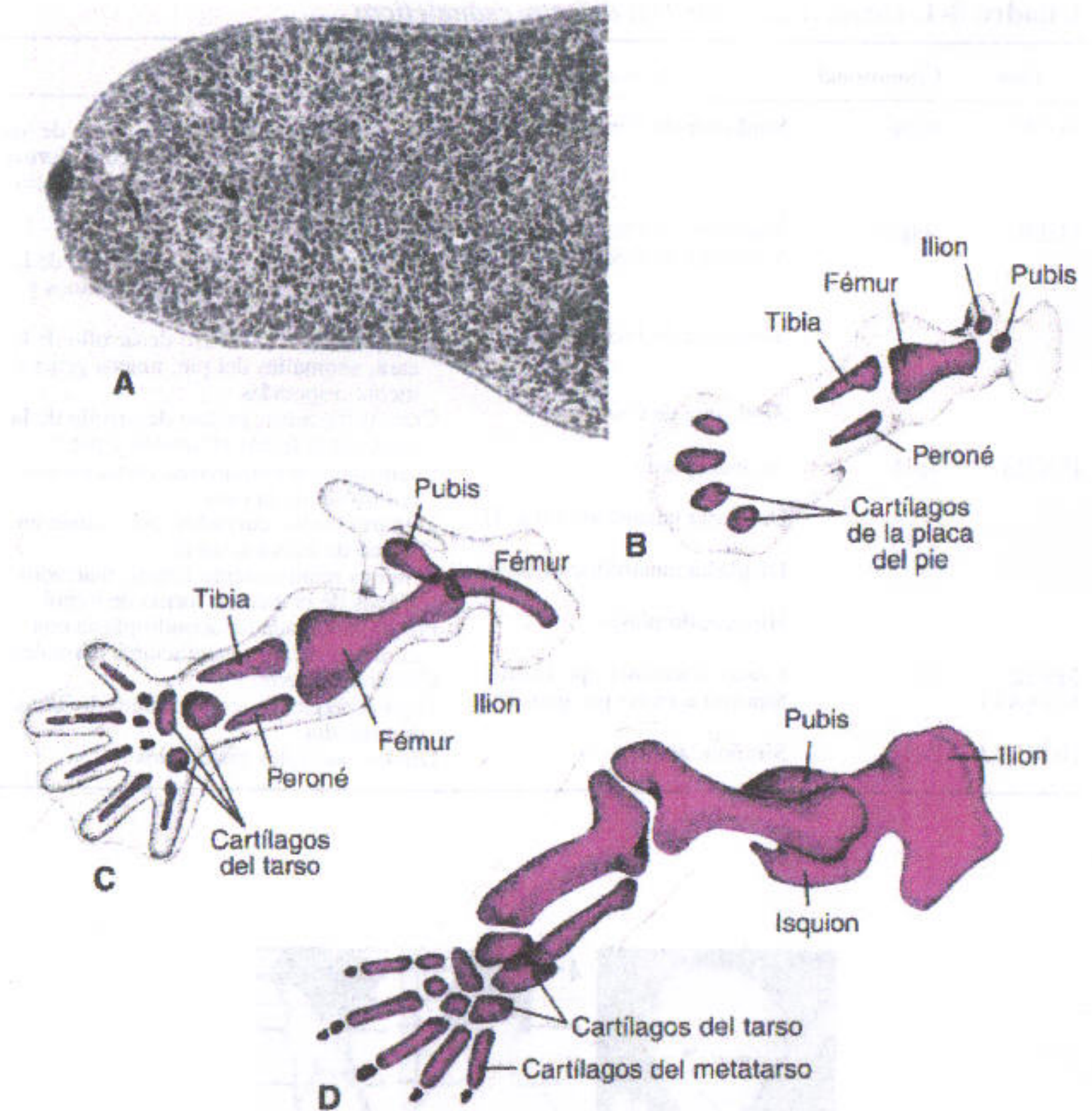


Fig. 8-13. A. Corte longitudinal del esbozo de la extremidad de un embrión de ratón que muestra una parte central de mesénquima cubierta por una capa de ectodermo, que se va engrosando al llegar al extremo distal del miembro para formar la CAE. En el ser humano esto tiene lugar durante la quinta semana del desarrollo. B. Extremidad inferior de un embrión a comienzos de la sexta semana, donde se ilustran los primeros moldes de cartílago hialino. C, y D. Conjunto completo de moldes de cartílago hacia el final de la sexta y a comienzos de la octava semana, respectivamente.

Por lo común, en el momento del nacimiento la diáfisis del hueso está completamente osificada pero ambos extremos, que reciben el nombre de **epífisis**, son todavía cartilaginosos. Sin embargo, poco después aparecen centros de osificación en las epífisis. Entre los centros de osificación diafisario y epifisario se mantiene temporalmente una lámina cartilaginosa, la **placa epifisaria**, que desempeña un importante papel en el crecimiento longitudinal del hueso. A ambos lados de la placa continúa la osificación endocondral. Cuando el hueso ha alcanzado su longitud completa las placas epifisarias desaparecen y las epífisis consolidan con la diáfisis del hueso.

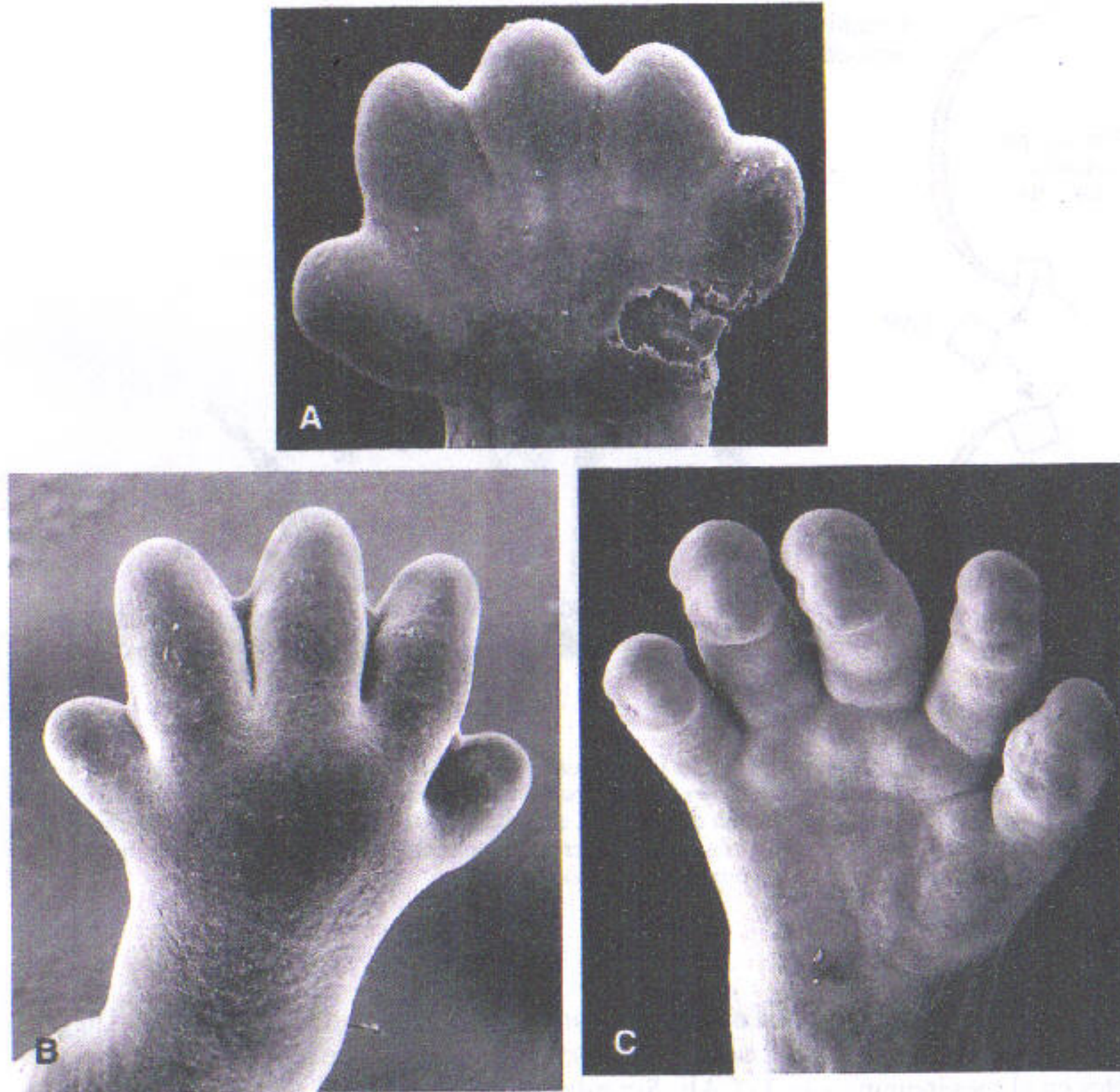


Fig. 8-14. Micrográficas electrónicas de barrido de manos humanas. A. A los 48 días. La muerte celular en la cresta apical ectodérmica crea un surco separado para cada dedo. B. A los 51 días. La muerte celular en los espacios interdigitales produce la separación de los dedos. C. A los 56 días. La separación de los dedos es completa. Nótese las almohadillas digitales donde se formarán las huellas digitales.

En los huesos largos hay una placa epifisaria en ambos extremos; en los más pequeños, como las falanges, sólo en un extremo y en los huesos irregulares, como las vértebras, hay uno o más centros primarios de osificación y, por lo común, varios centros secundarios.

REGULACIÓN MOLECULAR DEL DESARROLLO DE LAS EXTREMIDADES

La posición de las extremidades a lo largo del eje craneocaudal en las regiones laterales del embrión está regulada por los genes *HOX*, que se expresan a lo largo de este eje. Estos genes de *caja homeótica* se expresan en un patrón superpuesto desde la cabeza hasta la cola (véase cap. 5), y algunos tienen el límite más craneal que otros. Por ejemplo, en el borde craneal de la extremidad superior está el límite de expresión craneal de *HOXB8* y la falta de expresión de este gen altera la posición de estas extremidades.

Una vez que la posición a lo largo del eje craneocaudal es determinada, el crecimiento debe ser regulado a lo largo de los ejes proximodistal, anteroposterior y dorsoventral (fig. 8-15). Lo primero que se produce es una evaginación del miembro, iniciada por la acción de *FGF-8* (fig. 8-15A). Una vez que ha comenzado la evaginación, la CAE es inducida por el gen *Radical fringe* (un homólogo del gen *fringe* de *Drosophila*), expresado en la mitad dorsal del ectodermo del miembro, inmediatamente previo a la aparición de la CAE. Este gen induce la expresión de *Ser-2*, un homólogo del gen *serrate* de *Drosophila*, en el límite entre las células que están expresando el gen *Radical fringe* y aquellas que no lo hacen. Es en ese borde donde se establece la CAE. Asimismo, en la formación de este límite colabora la expresión del gen *Engrailed-1* en las células del ectodermo ventral, de modo tal que este gen reprime la expresión de *Radical fringe*. Después de que se establece la cresta, ésta expresa *FGF-4* y *FGF-8*, que mantienen la **zona de progreso**, una población de células mesenquimáticas rápidamente proliferantes adyacentes a la cresta (fig. 8-15A). Estas células rápidamente proliferantes, bajo la influencia de los FGF, efectúan luego el crecimiento distal del miembro a medida que se produce este crecimiento, las células mesenquimáticas del extremo proximal de la zona de progreso se encuentran más alejadas de la cresta y de su influencia, y comienzan a diferenciarse y a disminuir su velocidad de división.

El patrón del eje anteroposterior del miembro es regulado por la **zona de actividad polarizante (ZAP)**, un grupo de células del borde posterior del miembro cerca de la parte lateral (fig. 8-15B). Estas células producen **ácido retinoico (vitamina A)** las cuales comienzan la expresión de *sonic hedgehog (shh)*, un factor secretado que regula el eje anteroposterior. Debido a esto, por ejemplo, los dígitos aparecen en el orden apropiado, con el dedo pulgar sobre el lado radial (anterior). A medida que los miembros crecen, la ZAP se desplaza hacia distal para mantenerse cerca del borde posterior de la CAE. La falta de expresión de ácido retinoico o de *shh* en el margen anterior de un miembro, que presenta una ZAP normalmente expresada en el borde posterior, da como resultado una imagen duplicada en espejo de las estructuras del miembro (fig. 8-16).

La formación del patrón del eje dorsoventral es llevada a cabo por el ectodermo dorsal del miembro. *Wnt-7a*, un factor secretado que induce la expresión de un factor de transcripción, que contiene un homeodominio *Lmx-1* transmite señales desde estas células hacia el mesénquima dorsal (8-15C). *Lmx-1* establece los componentes dorsoventrales, debido a que especifica a las células en sentido dorsal. Además, *Wnt-7a* mantiene también la expresión de *shh* en la ZAP y de esta forma influye indirectamente el establecimiento del patrón anteroposterior. Estos dos genes están además íntimamente ligados en los patrones de señales en *Drosophila*, y su interacción está conservada en los vertebrados. En realidad, todos los genes que establecen patrones en el miembro tienen circuitos de retroalimentación. A causa de esto, los FGF en la CAE activan a *shh* en la ZAP, mientras que *Wnt-7a* mantiene la señal de *shh*.

Los genes *HOX* son los que regulan el tipo y la forma de los huesos del miembro, a pesar de que los patrones de genes para los ejes del miembro ya estaban determinados (fig. 8-15D). Por esta razón, la expresión de los genes *HOX* que resulta de la expresión combinada de *shh*, *FGF* y *Wnt-7a* se produce en fases en tres lugares en el miembro, que corresponden a la formación de las partes proximal (estilópodo), media (zeugópodo) y distal (autópodo). Los genes de los complejos *HOXA* y *HOXD* son los determinantes primarios en el miembro, y las variaciones en sus patrones combinatorios de expresión podrían ser la razón para las diferencias entre el miembro superior y el miembro inferior. Precisamente cuando en el eje craneocaudal del embrión los genes *HOX* encajan en un patrón de expresión superpuesto, es que de alguna manera regulan el establecimiento de los patrones (fig. 8-15D).

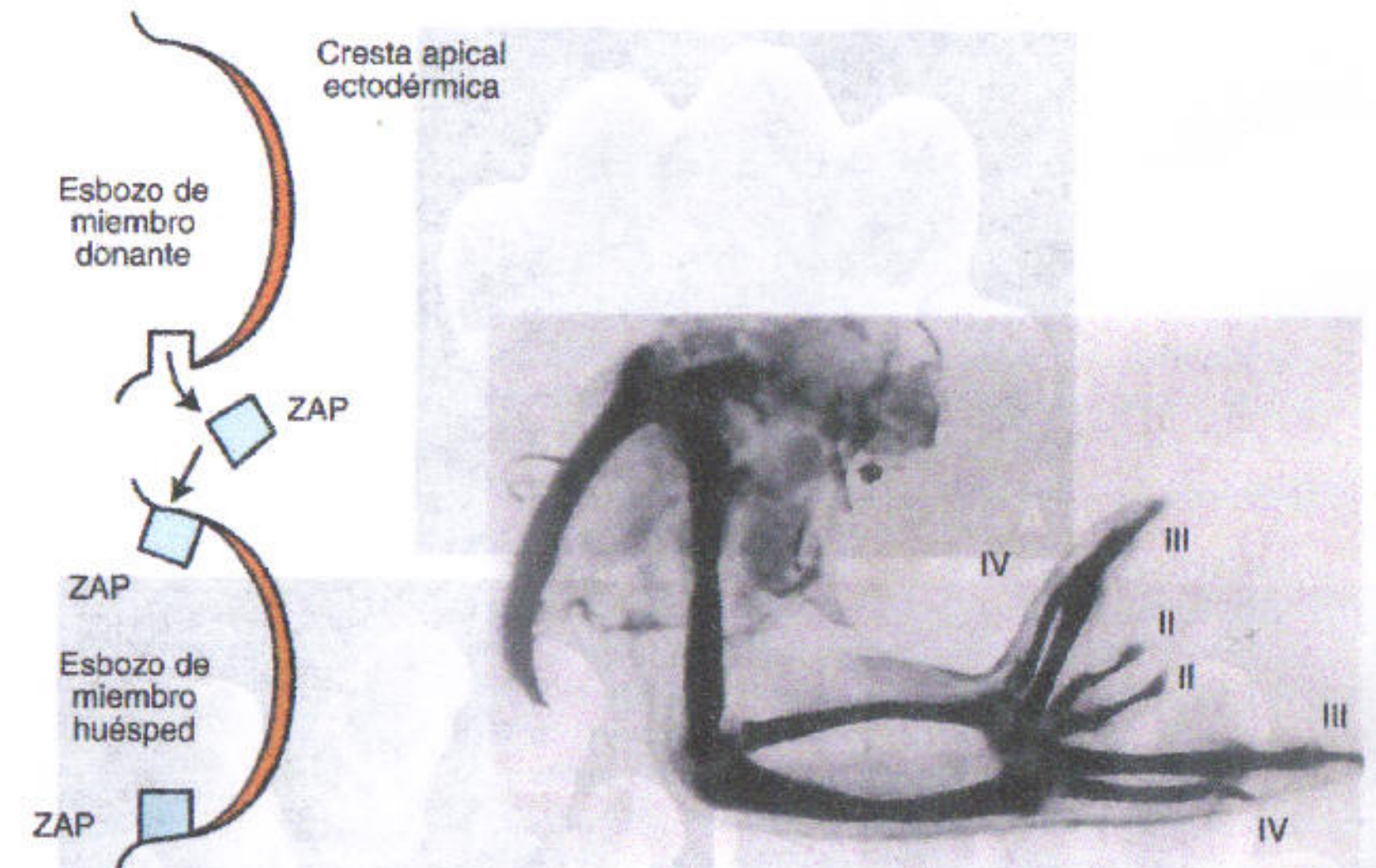
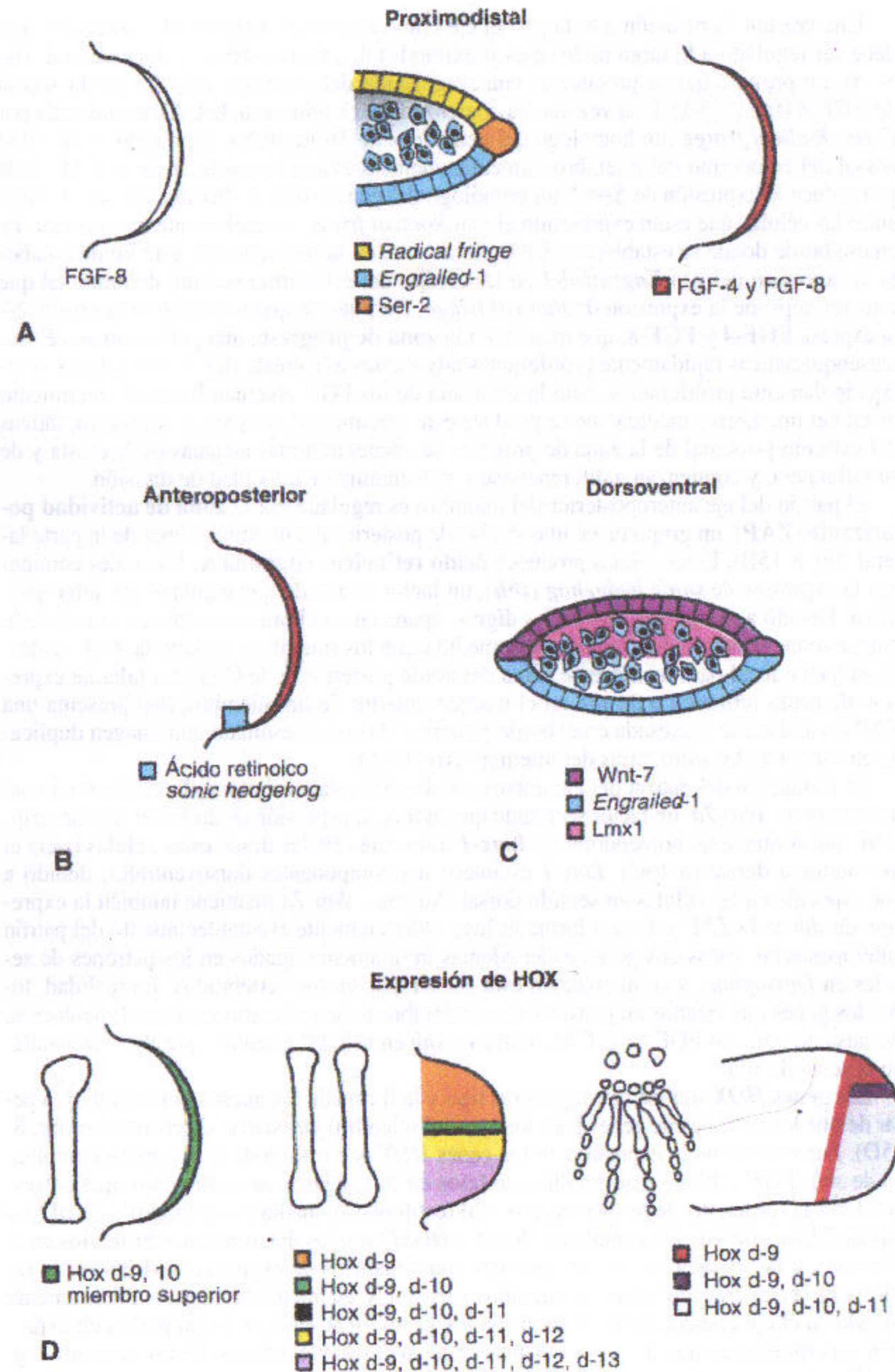


Fig. 8-16. Procedimiento experimental para injertar una nueva ZAP desde un esbozo de miembro a otro usando embriones de pollo. El resultado es la producción de una extremidad con dígitos duplicados con imagen en espejo (los pollos solo tenían tres dígitos, numerados como II, III y IV), lo que indica el papel de la ZAP en la regulación del patrón anteroposterior del miembro. La molécula responsable para su regulación es la proteína *sonic hedgehog* secretada por la ZAP.

Otros factores pueden también tener una función en el desarrollo del miembro. Un grupo de candidatos son las isoformas de las proteínas **forminas**, que normalmente están presentes en el mesénquima y en la CAE. Sin estas proteínas, la CAE se desorganiza, de modo tal que no hay expresión de FGF-4, que a su vez provoca una reducción de *shh*. Como consecuencia se interrumpe el establecimiento del patrón anteroposterior y la evaginación del miembro. Estas proteínas retrasan tanto directamente como indirectamente la expresión de *HOXD*. Así la cascada de eventos interactivos moleculares es indispensable para el adecuado establecimiento del patrón de los miembros y de su crecimiento.

Fig. 8-15. Regulación molecular del patrón y crecimiento en el miembro. **A.** El crecimiento proximodistal comienza con la expresión de FGF-8 en la región del miembro en el borde ectodérmico. Una vez que el crecimiento ha comenzado, la CAE es inducida por el gen *Radical fringe* expresado en el ectodermo de la región dorsal. A su vez, su expresión induce la de *Set-2* en células que van a formar la CAE. Luego del establecimiento de la cresta, ésta expresa FGF-4 y FGF-8 para mantener la zona de progreso, que son las células mesenquimáticas altamente proliferantes que se encuentran junto a la cresta. **B.** El patrón anteroposterior de la extremidad es controlado por células de la ZAP del borde posterior. Estas células producen ácido retinoico (vitamina A), que provoca la expresión de *sonic hedgehog*, regulando el establecimiento del patrón. **C.** El eje dorsoventral de la extremidad es dirigido por *Wnt-7A*, que es expresado en el ectodermo dorsal. Este gen induce la expresión del factor de transcripción *Lmx-1* en el mesénquima dorsal, especificando a estas células como dorsales. **D.** La forma y el tipo de hueso están regulados por los genes *HOX* cuya expresión es determinada por la expresión combinada de *shh*, *FGFs* y *Wnt-7A*. Los complejos *HOXA* y *HOXD* son los determinantes primarios de la morfología del hueso.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Edad ósea

Para evaluar si el niño ha alcanzado su edad adecuada de maduración los radiólogos toman en cuenta el aspecto de varios centros de osificación. A partir de los estudios de osificación en las manos y en las muñecas de niños se obtiene información beneficiosa de la **edad ósea**. El estudio prenatal de los huesos del feto mediante ecografía proporciona datos acerca del crecimiento fetal y la edad gestacional.

Defectos de las extremidades

Las malformaciones del miembro se producen en 6 de cada 10.000 nacidos vivos, aproximadamente; en 3,4 de cada 10.000 que tienen afectado el miembro superior y en 1,1 de cada 10.000 el inferior. Estos defectos están asociados a menudo con otros defectos congénitos que involucran a las estructuras craneofaciales, al sistema cardiovascular y al aparato genitourinario. Las anomalías de las extremidades varían apreciablemente y pueden estar representadas por la falta parcial (**meromelia**) o completa (**amelia**) de una o más extremidades. En ocasiones faltan los huesos largos y las manos y los pies rudimentarios están unidos al tronco por huesos pequeños, de forma irregular (**focomelia**, una forma de meromelia) (fig. 8-17A, B). A veces los segmentos de las extremidades están completos, pero son anormalmente cortos (**micromelia**).

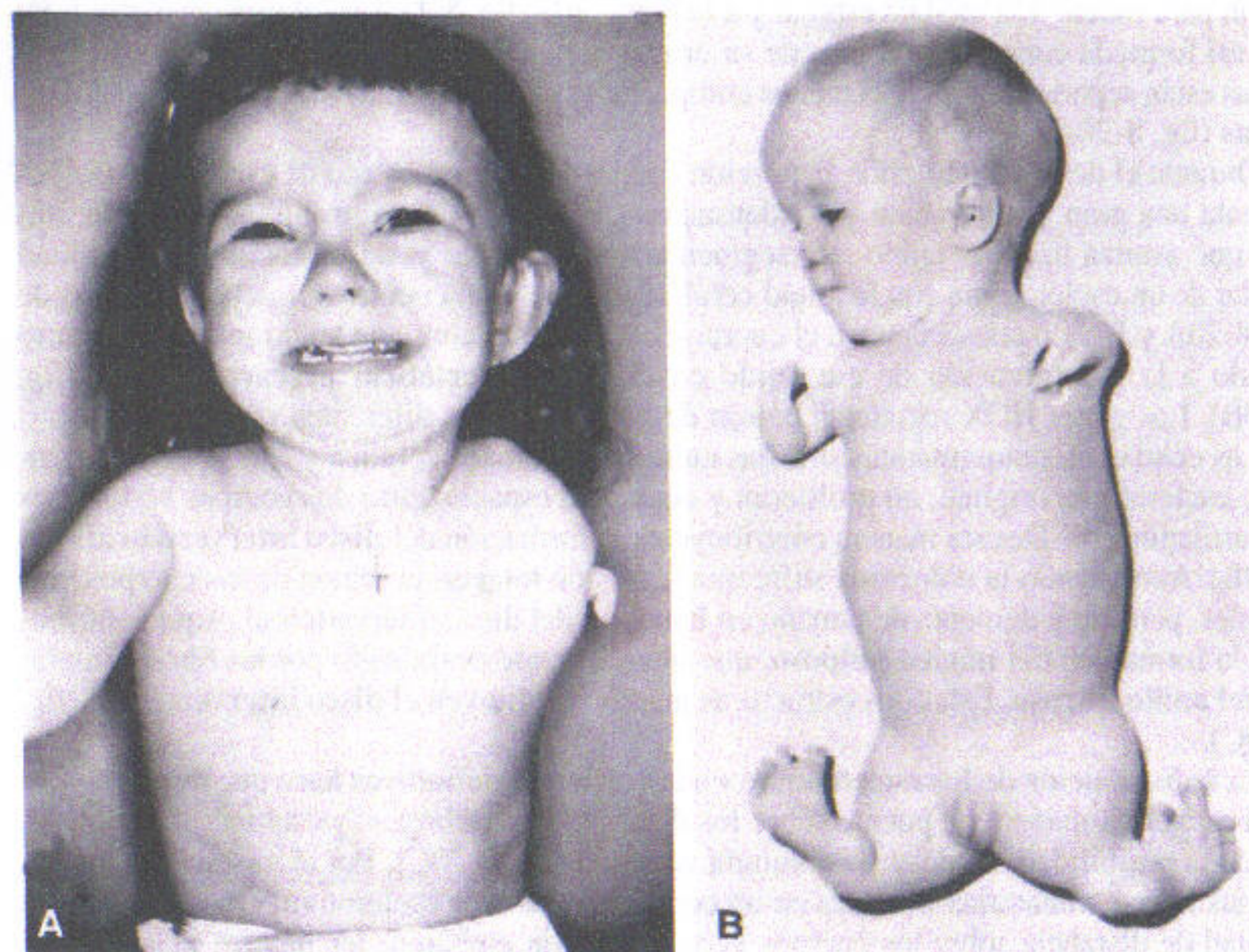


Fig. 8-17. A. Niña con amelia unilateral. B. Paciente con un tipo de meromelia denominado focomelia. Las manos y los pies están unidos al tronco por medio de huesos de forma irregular.

Si bien estas anomalías son poco frecuentes y, por lo general, de carácter hereditario, se han documentado casos de malformaciones de los miembros provocadas por agentes teratogénicos. Por ejemplo, hubo una alta incidencia de malformaciones de los miembros en niños nacidos entre 1957 y 1962. Muchas de las madres de estos niños habían ingerido **talidomida**, un fármaco muy usado como somnífero y antiemético. Así, se comprobó que esta droga puede causar un síndrome característico de malformaciones, que consiste en la falta o deformidades patentes de los huesos largos, atresia intestinal y anomalías cardíacas. Debido a que la droga ha comenzado a ser usada para el tratamiento de pacientes con cáncer y SIDA, hay preocupación de que su retorno pueda resultar en una nueva ola de defectos de los miembros. Los estudios indican que el período más sensible para que se produzcan malformaciones de los miembros inducidas por teratógenos abarca la **cuarta** y la **quinta semana** de desarrollo.

Un grupo distinto de anomalías de las extremidades consiste en la presencia de dedos supernumerarios (**polidactilia**) de las manos o los pies (fig. 8-18A). Los dedos que están de más carecen con frecuencia de conexiones musculares adecuadas. Las anomalías con número excesivo de huesos suelen ser bilaterales, mientras que la falta de un dedo, como el pulgar (**ectrodactilia**), por lo común es unilateral. La polidactilia puede ser hereditaria como rasgo dominante, aunque también puede ser provocada por agentes teratogénicos.

Por lo general, la fusión anormal está limitada a los dedos de las manos o de los pies (**sindactilia**). En condiciones normales el mesénquima que se halla entre las placas de los dedos de la mano y del pie desaparece. En 1 de cada 2.000 nacimientos se produce esta falla, en cuyo caso el resultado es la fusión de uno o más dedos de las manos o de los pies (fig. 8-18B). En algunos casos, en realidad, los huesos se fusionan.

La **hendidura de la mano y del pie (deformación en pinza de langosta)** consiste en una hendidura anormal entre el segundo y cuarto hueso metacarpiano, y los tejidos blandos correspondientes. Casi siempre faltan el tercer metacarpiano y los huesos de las falanges correspondientes, y puede haber fusión del índice y el pulgar, así como del cuarto y quinto dedo (fig. 8-18C). Las dos partes de la mano se hallan en cierto grado de oposición entre sí, y actúan a la manera de pinza de langosta.

El papel de los genes *HOX* en el desarrollo del miembro es ilustrado por dos fenotipos anormales producidos por mutaciones en estos genes: las mutaciones en *HOXA13* dan como resultado el **síndrome mano-pie-genital**, que se caracteriza por la fusión de los huesos del carpo, y dedos cortos y pequeños. Las mujeres tienen a menudo un útero parcialmente (bicorne) o completamente (didelfo) dividido y una posición anormal del orificio de la uretra. Los hombres presentan hipospadias. Las mutaciones en *HOXD13* resultan en una combinación de sindactilia y polidactilia (**simpolidactilia**).

El **pie zambo** o equinovaro es una anomalía que suele observarse en combinación con la sindactilia. La planta del pie se vuelve hacia adentro y el pie presenta aducción y flexión plantar. Se observa principalmente en varones y en algunos casos la anomalía es hereditaria. La posición anormal de las piernas en el útero puede también causar esta anomalía.

La **ausencia congénita o deficiencia del radio** es por lo general una anomalía genética que se observa junto con malformaciones de otras estructuras, como en el **síndrome de craneosinostosis-aplasia radial**. Por lo común se encuentran defectos digitales asociados, como ausencia del pulgar, y el cúbito corto y curvado.

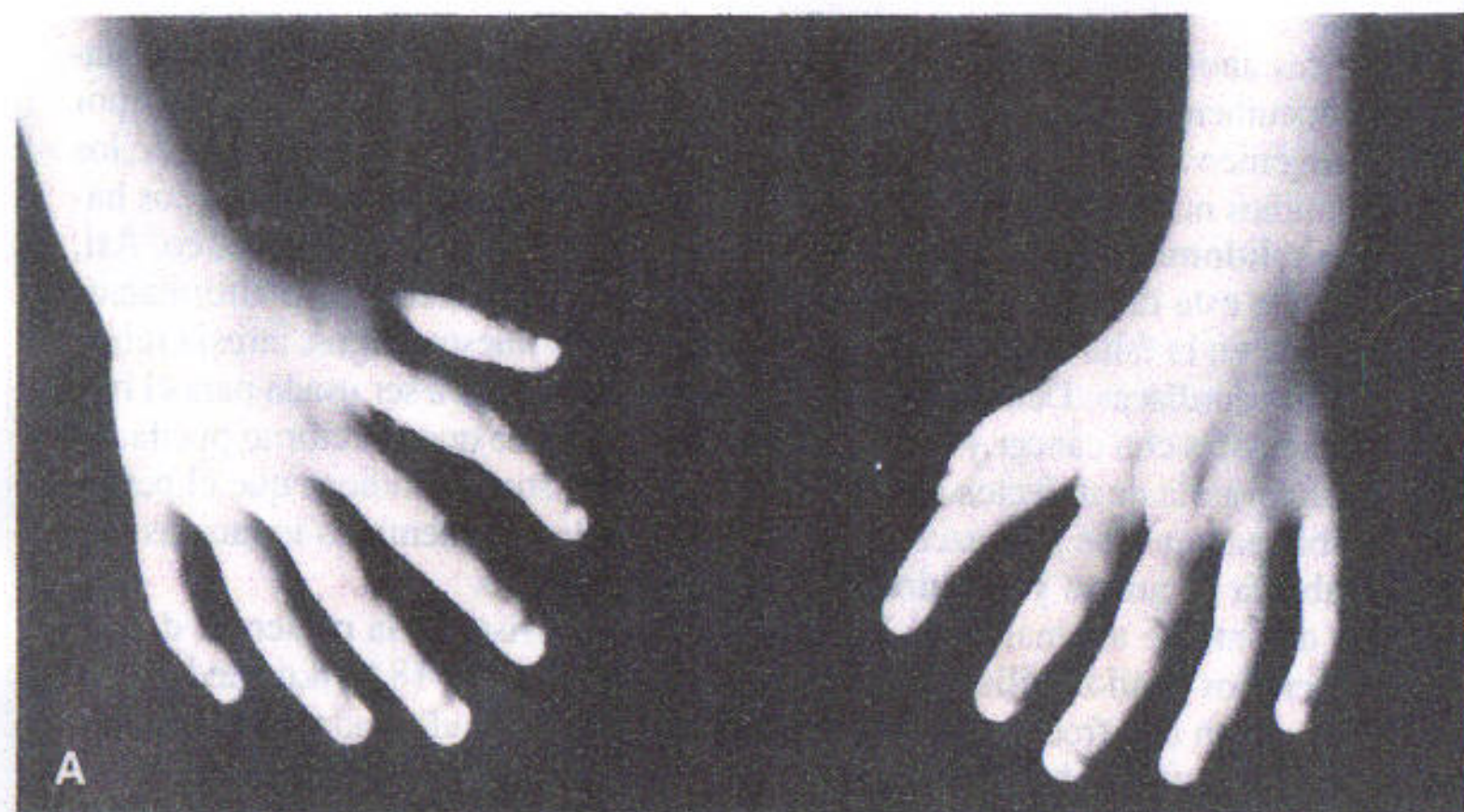


Fig. 8-18. Defectos digitales. A. Polidactilia, dedos extra. B. Sindactilia, dedos fusionados. C. Hendidura del pie, deformación en pinza de langosta.

Las **bandas amnióticas** pueden causar constricciones anulares de los miembros o de los dedos y amputaciones (fig. 8-19). No se ha aclarado el origen de estas bandas, pero podrían representar adherencias entre el amnios y las estructuras afectadas del feto. Otros investigadores creen que las bandas se originan en desgarramientos del amnios que se desprenden y rodean alguna parte del feto.

La **luxación congénita de cadera** es una anomalía en la cual intervienen la falta de desarrollo del acetábulo y de la cabeza del fémur, bastante común y que se presenta sobre todo en mujeres. Aun cuando es habitual que la luxación se produzca después del nacimiento, la anomalía ósea ocurre en el período prenatal. Dado que muchos de los niños que presentan esta anomalía han tenido una presentación de nalgas, se cree que esta posición podría haber alterado el desarrollo de la articulación de la cadera. Es frecuente que esta anomalía esté asociada con la laxitud de la cápsula articular.

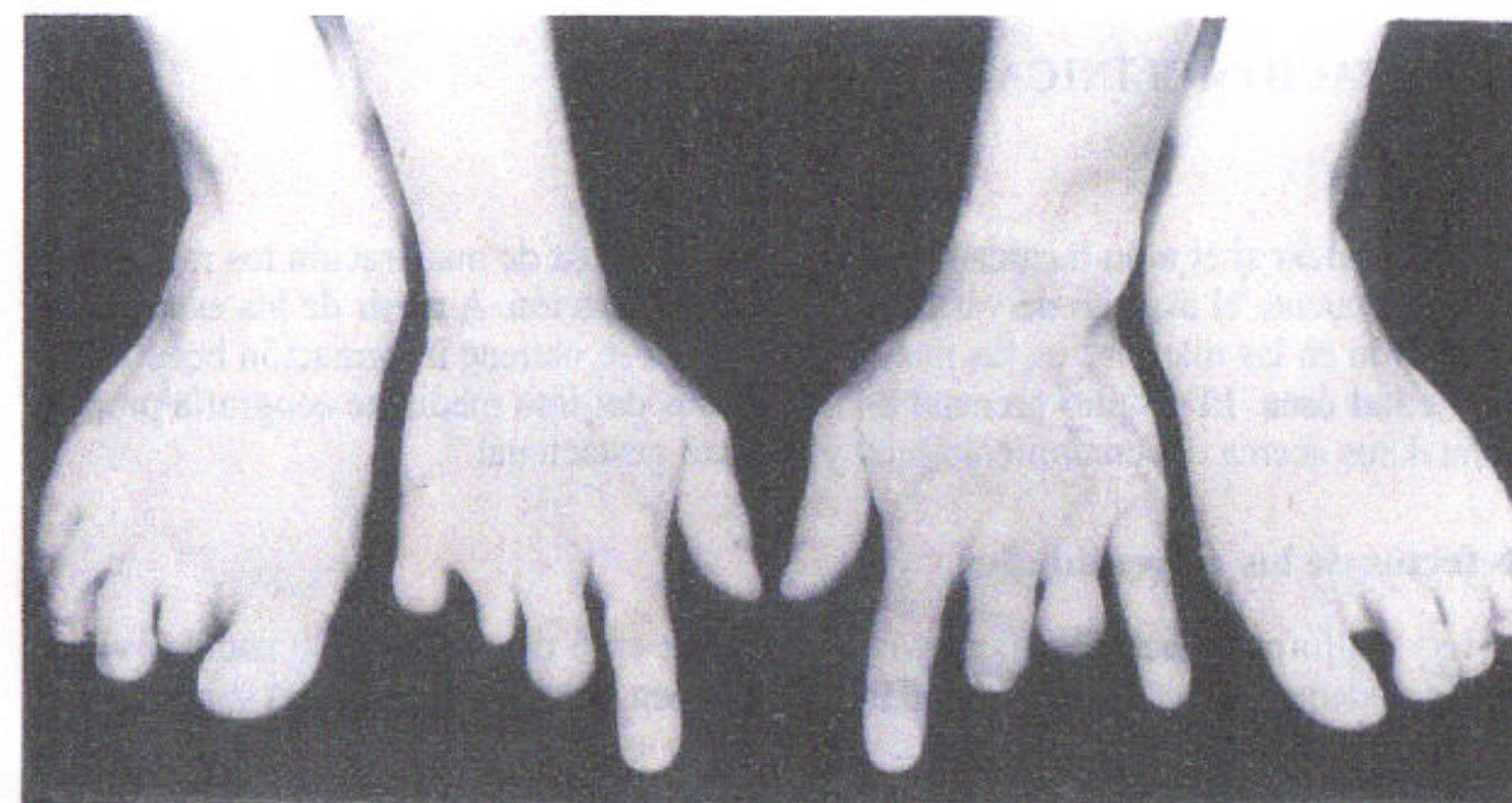


Fig. 8-19. Amputaciones de dedos como consecuencia de la formación de bandas amnióticas.

Columna vertebral

Durante la cuarta semana de desarrollo, las células de los esclerotomas cambian de posición para rodear a la médula espinal y a la notocorda (fig. 8-1). La columna mesenquimática así formada conserva vestigios de su origen segmentario, pues los bloques de esclerotomas están separados por áreas menos compactas que contienen las **arterias intersegmentarias** (fig. 8-20A).

Durante el desarrollo ulterior, la porción caudal de cada segmento de esclerotoma experimenta una gran proliferación y condensación (fig. 8-20B). Esta proliferación es tan amplia que avanza hacia el tejido intersegmentario subyacente y, de tal modo, une la mitad caudal de un esclerotoma con la mitad cefálica del que se encuentra por debajo (*flechas* de fig. 8-20A y B). En consecuencia, el cuerpo de la vértebra contiene tejido intersegmentario debido a la incorporación de ese tejido en el **cuerpo vertebral precartilaginoso** (fig. 8-20B). Los genes HOX regulan el patrón de la forma de las diferentes vértebras.

Las células mesenquimáticas situadas entre las porciones cefálica y caudal del segmento de esclerotoma original, no proliferan y ocupan el espacio entre dos cuerpos vertebrales precartilaginosos. De esta manera contribuyen a la formación del **disco intervertebral** (fig. 8-20B). Aun cuando la notocorda sufre una regresión total en la región de los cuerpos vertebrales, persiste y aumenta de tamaño en la región del disco intervertebral. Aquí contribuye a la formación del **núcleo pulposo**, que ulteriormente es rodeado por las fibras circulares del **anillo fibroso**. Estas dos estructuras unidas constituyen el **disco intervertebral** (fig. 8-20C).

La redistribución de los esclerotomas en las vértebras definitivas hace que los miotomas se dispongan a manera de puente sobre los discos intervertebrales, y esta modificación les brinda la posibilidad de mover la columna vertebral (fig. 8-20C). Por el mismo motivo, las arterias intersegmentarias, situadas en un comienzo entre los esclerotomas, pasan entonces a mitad de distancia sobre los cuerpos vertebrales. Sin embargo, los nervios raquídeos se sitúan cerca de los discos intervertebrales y salen de la columna vertebral a través de los agujeros intervertebrales.

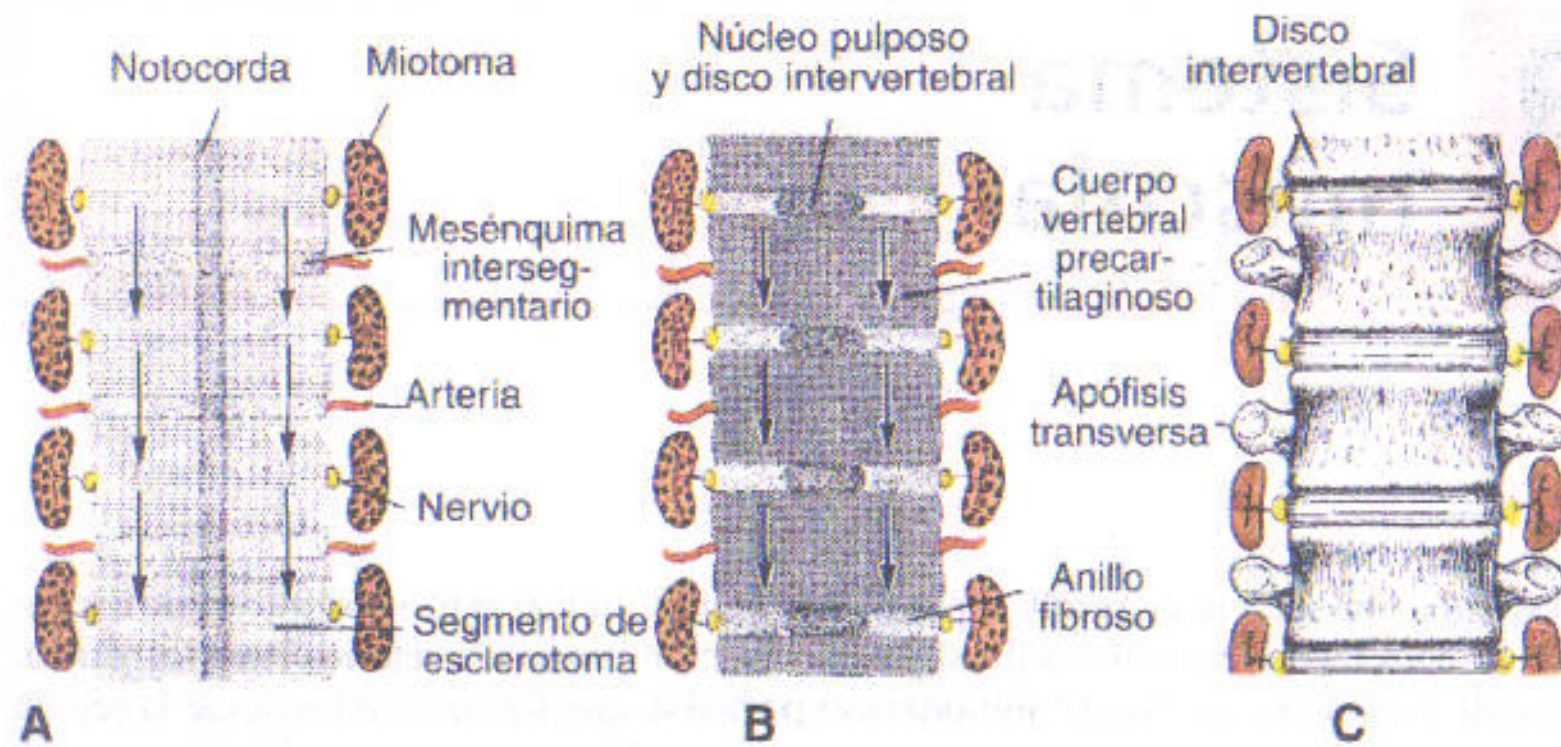


Fig. 8-20. Formación de la columna vertebral en diversas etapas de desarrollo. **A.** En la cuarta semana de desarrollo, los segmentos de esclerotoma están separados por tejido intersegmentario menos compacto. Obsérvese la posición de los miotomas, las arterias intersegmentarias y los nervios segmentarios. **B.** La condensación y proliferación de la mitad caudal de un esclerotoma tiene lugar en el mesénquima intersegmentario y la mitad craneal del esclerotoma subyacente (flechas en A y B). Obsérvese la aparición del disco intervertebral. **C.** Los cuerpos vertebrales precartilaginosos son formados por las mitades superior e inferior de dos esclerotomas sucesivos y por el tejido intersegmentario. Los miotomas se disponen a manera de puente sobre los discos intervertebrales y, por lo tanto, pueden mover la columna vertebral.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Defectos vertebrales

El proceso de formación y reordenamiento de los esclerotomas segmentarios para llegar a las vértebras definitivas es complicado y no es raro que dos vértebras adyacentes experimenten fusión asimétrica o que falte la mitad de una de ellas, que es la causa de **escoliosis (curvatura lateral de la columna vertebral)**. De todos modos, es habitual que haya un aumento o una disminución del número total de vértebras. Un ejemplo bastante típico de estas anomalías se encuentra en los pacientes afectados por el **síndrome de Klippel-Feil**, que presentan reducción del número de vértebras cervicales mientras que las restantes a menudo se hallan fusionadas o tienen una morfología anormal. Por lo común este defecto está relacionado con otras anomalías.

Uno de los defectos vertebrales más serios es consecuencia de la fusión incompleta o nula de los arcos vertebrales; esta anomalía, denominada **espina bífida**, puede afectar solamente los arcos vertebrales óseos sin lesionar la médula espinal. En estos casos, el defecto óseo está cubierto por piel y no tiene un déficit neurológico (**espina bífida oculta**). Una anomalía más grave es la **espina bífida quística** en la cual no se produce el cierre del tubo neural, no se forman los arcos vertebrales y el tejido nervioso queda expuesto. Se observan déficit neurológicos que dependen del nivel y extensión de la lesión. Se da en uno de cada 1.000 nacimientos y, en muchos casos, puede prevenirse mediante la administración de ácido fólico a la madre antes de la concepción. Es posible detectar espina bífida en el período prenatal por medio de la ecografía (fig. 8-21) y en los casos de tejido nervioso expuesto, con la amniocentesis se pueden detectar los niveles elevados de α -fetoproteína en el líquido amniótico. (Véanse en las figuras 19-14 y 19-15 diferentes tipos de espina bífida.)

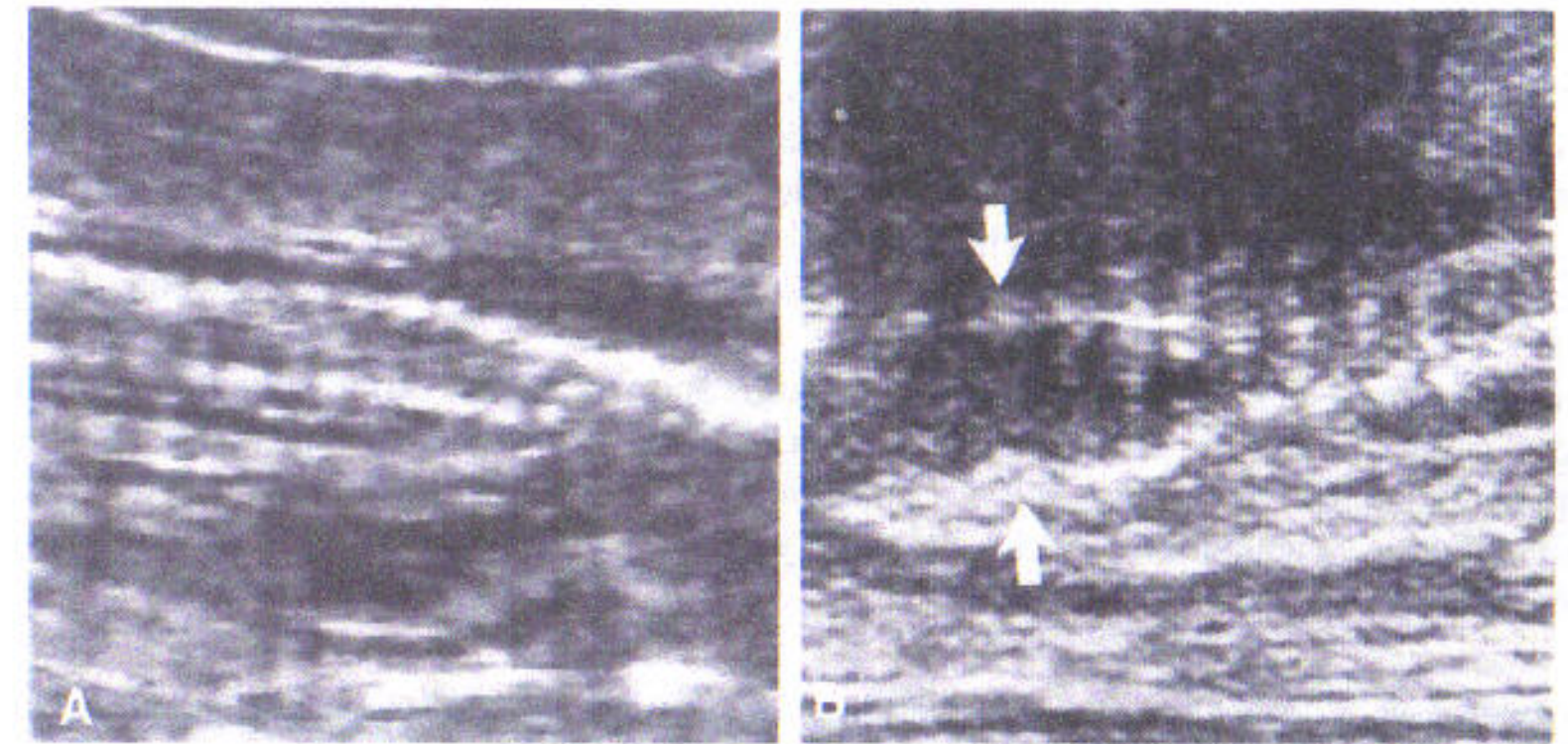


Fig. 8-21. Ecografía de la columna vertebral de un niño normal (A) y otro con espina bífida (B) a los 4 meses de edad. Se observan con facilidad las fisuras de las vértebras (flechas).

Costillas y esternón

Las costillas se forman a partir de las prolongaciones costales de las vértebras torácicas y por eso derivan del esclerotoma del mesodermo paraxial. En cambio, el esternón se desarrolla, de modo independiente, en el mesodermo somático de la pared corporal ventral. A cada lado de la línea media aparecen dos bandas esternales que después se fusionan y forman los moldes cartilaginosos del manubrio, las esternebrias y el apéndice xifoides.

RESUMEN

El sistema esquelético se desarrolla a partir del mesénquima, que deriva de la hoja germinativa del mesodermo y de la cresta neural. Algunos huesos, como los huesos planos del cráneo, experimentan un proceso de **osificación membranosa**, esto es, las células mesenquimáticas se transforman directamente en osteoblastos (fig. 8-2). En la mayor parte de los huesos, tales como los huesos largos de las extremidades, el mesénquima se condensa y forma el molde de cartílago hialino de los huesos (fig. 8-13). En estos moldes de cartílago aparecen centros de osificación y, gradualmente, el hueso se osifica por un proceso de **osificación endocondral**.

El **cráneo** está compuesto por el **neurocráneo** y el **viscerocráneo** (la cara). El neurocráneo tiene una **porción membranosa**, que forma la bóveda craneana, y una porción cartilaginosa (**condrocráneo**) que constituye la base del cráneo. Las células de la cresta neural forman la cara, la mayor parte de la bóveda craneana y la porción precordial del condrocráneo (parte que se encuentra por delante de la notocorda). El mesodermo paraxial forma el resto del cráneo.

Los miembros se originan como esbozos que aparecen a ambos lados de la pared del cuerpo en la cuarta semana. La lámina del mesodermo lateral forma los huesos y el tejido conectivo, mientras que las células musculares migran desde los somitas a las extremidades. La **CAE** regula la evaginación del miembro, y la **ZAP** controla el establecimiento del

patrón anteroposterior. Se han definido muchos de los genes que regulan el establecimiento del patrón del miembro y su crecimiento (fig. 8-15).

La **columna vertebral** y las **costillas** se desarrollan a partir de los segmentos de **esclerotomas** de los **somitas** y el **esternón** deriva del **mesodermo de la pared corporal ventral**. Para la formación de una vértebra definitiva se requiere la condensación de la mitad caudal de un esclerotoma y su fusión con la mitad craneal del esclerotoma subyacente (fig. 8-20).

En el sistema esquelético se producen numerosas anomalías que comprenden malformaciones vertebrales (espinas bifidas), craneanas (craneosquisis y craneosinostosis) y faciales (fisura del paladar). Las malformaciones importantes de los miembros son poco frecuentes, pero a menudo se encuentran defectos del radio y de los dedos en asociación con otras anomalías (**síndromes**).

PROBLEMAS A RESOLVER

1. ¿Por qué son importantes las suturas craneanas? ¿Tienen relación con algunas anomalías?
2. Si observa a una ausencia congénita del radio o defectos digitales, como ausencia del pulgar o polidactilia, ¿trataría de detectar otras malformaciones en el niño? ¿Por qué?
3. Explique el origen de la escoliosis como anomalía vertebral. ¿Qué genes podrían estar involucrados en esta anomalía?

Lecturas sugeridas

- Couly GF, Colley PM, LeDouarin: The triple origin of skull in higher vertebrates: a study in quail-chick chimeras. *Development* 117:409, 1993.
- Edgerton MT, Jane JA, Berry FA: Craniofacial osteotomies and reconstruction in infants and children. *J Plast Reconstr Surg* 54:13, 1974.
- Filly RA: Sonographic anatomy of the normal fetus. In Harrison MR, Golbus MS, Filly RA (eds): *The Unborn Patient. Prenatal Diagnosis and Treatment*, 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991.
- Filly RA, Golbus MS: Ultrasonography of the normal and pathologic fetal skeleton. *Radiol Clin North Am* 20:311, 1982.
- Gorlin RJ: *Syndromes of the Head and Neck*, 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1976.
- Jabs EW, et al.: A mutation in the homeodomain of the human *Msx2* gene in a family affected with autosomal dominant craniosynostosis. *Cell* 75:443, 1993.
- Laufer E, et al.: Expression of *Radical fringe* in limb bud ectoderm regulates apical ectodermal ridge formation. *Nature* 386:366, 1997.
- Lenz W: Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1:1219, 1962.
- Mortlock D, Innis JW: Mutation of *HOXA13* in hand-foot-genital syndrome. *Nature Genet* 15:179, 1997.
- Muenke M, Schell U: Fibroblast growth factor receptor mutations in human skeletal disorders. *Trends Genet* 11:308, 1995.
- Muragaki Y, Mundlos S, Upton J, Olsen BR: Altered growth and branching patterns in synpolydactyly caused by mutations in *HOXD13*. *Science* 272:548, 1996.
- Noden DM: Interactions and fates of avian craniofacial mesenchyme. *Development* 103:121, 1988.
- Riddle RD, et al.: Induction of the LIM homeobox gene *Lmx1* by *Wnt7a* establishes dorsoventral pattern in the vertebrate limb. *Cell* 83:631, 1995.
- Rodríguez-Estaban C, et al.: *Radical fringe* positions the apical ectodermal ridge at the dorsoventral boundary of the vertebrate limb. *Nature* 386:360, 1997.
- Shubin N, Tabin C, Carroll S: Fossils, genes and the evolution of animal limbs. *Nature* 388:G39, 1997.
- Smith DW: *Recognizable Patterns of Human Malformation: Genetic, Embryologic and Clinical Aspects*. Philadelphia, WB Saunders, 1976.

9 Sistema muscular

El sistema muscular se desarrolla a partir de la hoja germinativa mesodérmica, con excepción de algunos tejidos musculares lisos, y consiste en: **músculo esquelético liso y cardíaco**. El músculo esquelético deriva del **mesodermo paraxial**, que forma somitas desde la región occipital hasta la región sacra somitómeras en la cabeza. El músculo liso se diferencia a partir de la **hoja esplácnica del mesodermo lateral** que rodea al intestino y sus derivados, y desde el ectodermo (músculos del iris, glándula mamaria y glándula sudorípara). El músculo cardíaco proviene del **mesodermo esplácnico** que circunda el tubo cardíaco.

Músculo estriado esquelético

Los **somitas** y **somitómeras** forman los músculos del esqueleto axial, la pared corporal, las extremidades y la cabeza. Desde la región occipital y en dirección caudal se forman los somitas, que se diferencian en esclerotoma, dermomiótoma y en dos regiones formadoras de músculo (fig. 9-1). Una de éstas es en la región dorsolateral del somita. Ésta expresa el gen específico de músculo **MyoD** y emigran para proporcionar células progenitoras para la musculatura de las extremidades y de la pared corporal (hipomérico) (figs. 9-1 y 9-2). En la otra región que se encuentra dorsomedialmente, las células emigran hacia ventral para formar el dermatoma y el **miotoma**. Esta región, que expresa el gen específico de músculo **Myf5**, forma la musculatura epimérica (figs. 9-1 y 9-2). Durante la diferenciación, las células precursoras denominadas **mioblastos**, se fusionan y forman fibras musculares alargadas y multinucleadas. Muy pronto aparecen miofibrillas en el citoplasma, y hacia el final del tercer mes, las estrías, que son típicas del músculo esquelético. Un proceso análogo tiene lugar en los siete somitómeras situados en la región cefálica, rostral a los somitas occipitales. Sin embargo, los somitómeras son estructuras que conservan su organización laxa y jamás se segregan en segmentos de esclerotomas y dermomiótomas.

REGULACIÓN MOLECULAR DEL DESARROLLO MUSCULAR

Recientemente han sido identificados los genes que regulan el desarrollo del músculo. **BMP4** y probablemente **FGFs** desde la lámina del mesodermo lateral (mesodermo lateral), junto con las **proteínas Wnt** desde el ectodermo adyacente, generan en las células dorsolaterales del somita la expresión del gen específico de músculo **MyoD**. Las proteínas **Wnt** que provienen de la región dorsal del tubo neural producen un efecto similar sobre las células dorsomediales del somita, haciendo que en éstas se active **Myf5**, otro gen específico de músculo (fig. 9-2). Ambos genes son miembros de la familia **MyoD**, un grupo de genes

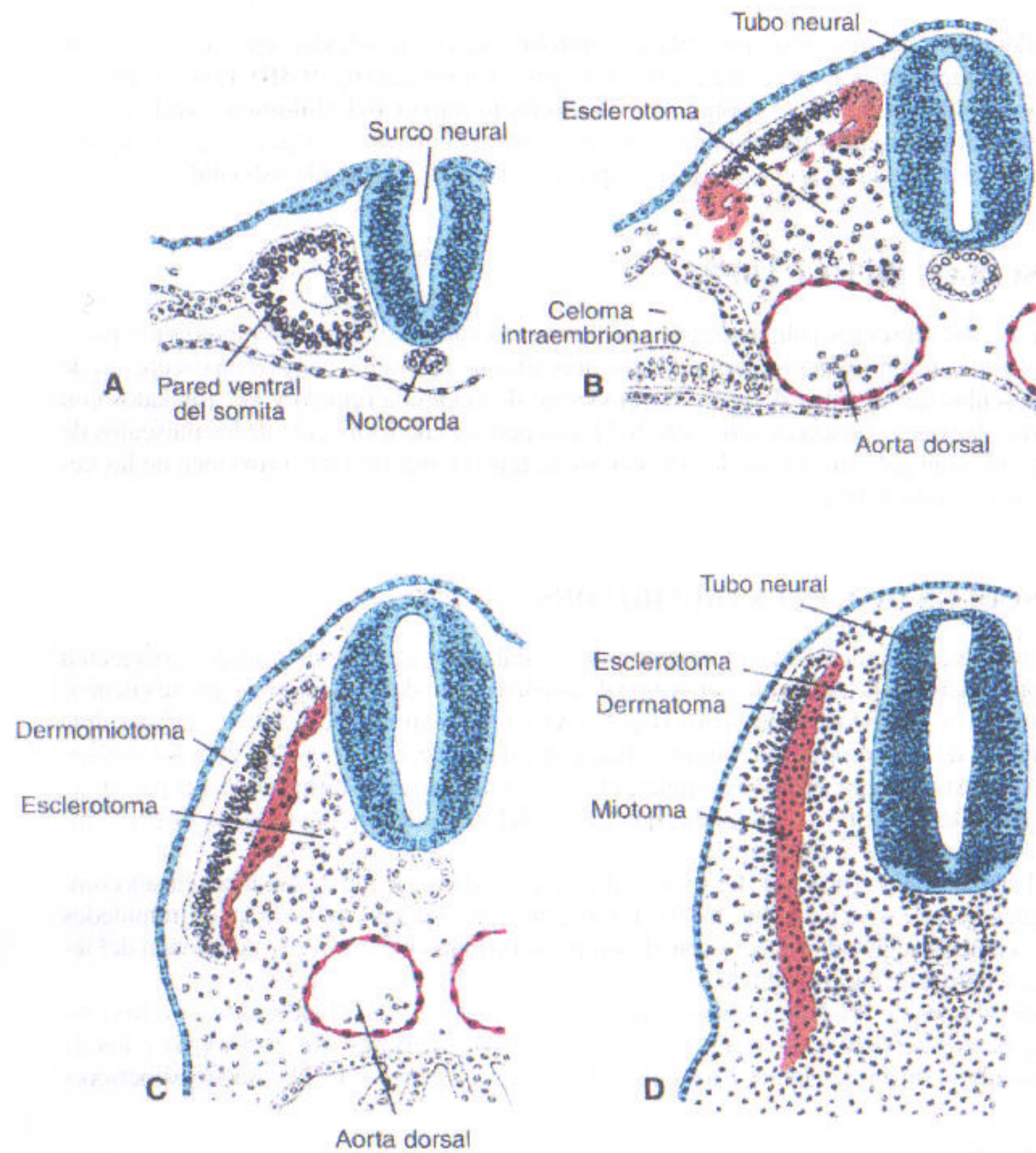


Fig. 9-1. Diferentes estados en el desarrollo de un somita. **A.** Las células mesodérmicas están dispuestas alrededor de una pequeña cavidad. **B.** Las células de las paredes ventral y medial del somita pierden la disposición epitelial y emigran en dirección de la notocorda. Estas células en conjunto constituyen el esclerotoma. Las células de la porción dorsolateral del somita emigran como precursores de la musculatura del miembro y de la pared corporal. Las células dorsomediales emigran cerca del remanente de epitelio dorsal del somita para formar el miotoma. **C.** Las células que están formando el miotoma continúan extendiéndose cerca del epitelio dorsal. **D.** Después de extenderse el miotoma en dirección ventral, las células del dermatoma pierden su aspecto epitelial y se extienden por debajo del ectodermo suprayacente para formar la dermis.

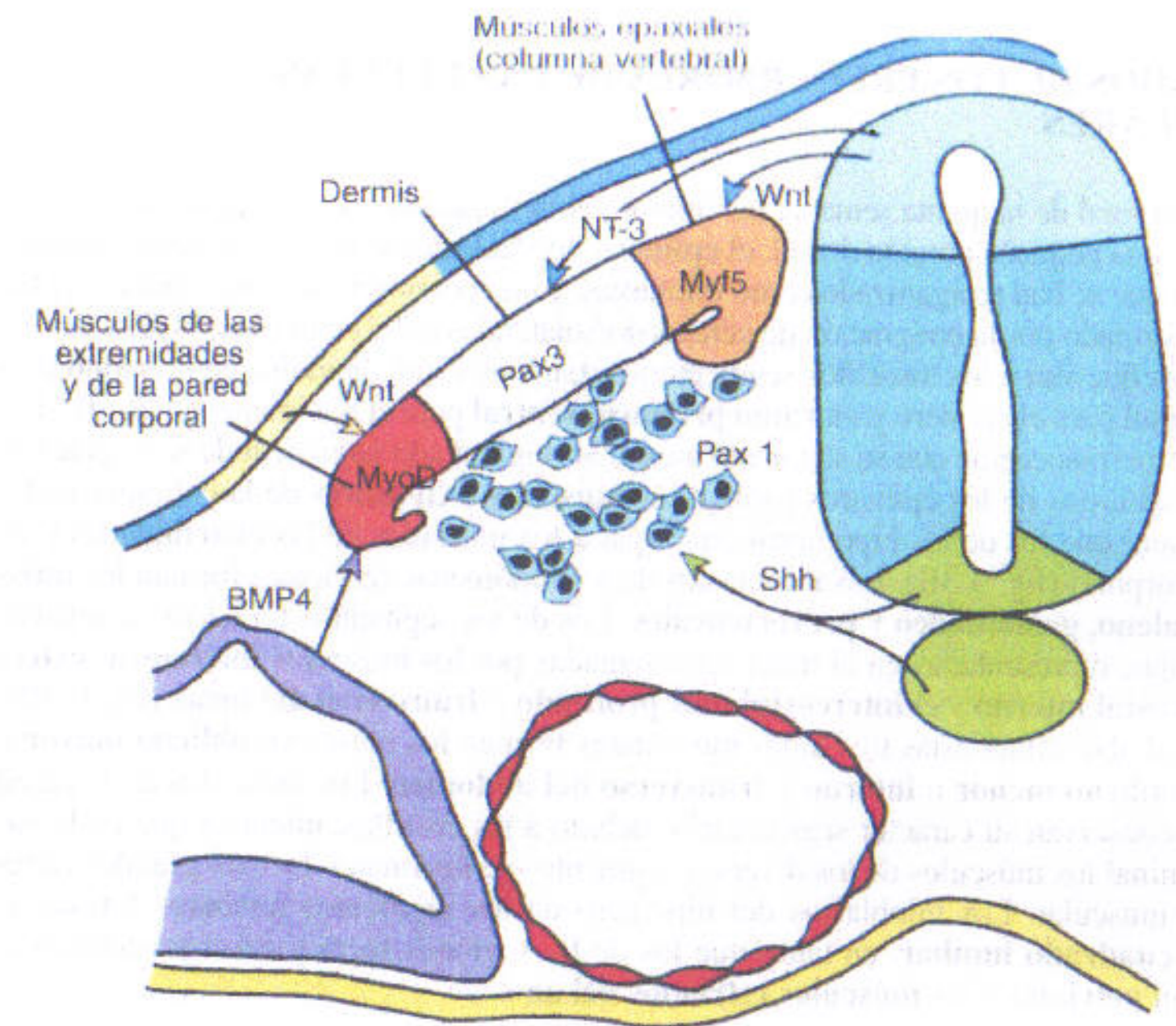


Fig. 9-2. Patrones de expresión de genes que regulan la diferenciación del somita. *Sonic hedgehog* (*SHH*), secretado por la notocorda y la placa del piso del tubo neural, hace que la parte ventral del somita forme el esclerotoma y exprese *PAX1*, que a su vez controla la condrogénesis y la formación vertebral. Las proteínas Wnt provenientes de la región dorsal del tubo neural activan a *PAX3*, que demarca al dermomiótoma. Las proteínas Wnt también llevan a la porción dorsomedial del somita a expresar el gen músculo específico *Myf5* para formar los músculos epaxiales (de la columna vertebral). La porción dorsomedial del somita se va a convertir en dermis por acción de *neurotrofina 3* (*NT-3*) expresada por la región dorsal del tubo neural. La musculatura hipaxial (miembro y pared corporal), es derivada de la porción dorsolateral del somita, que está bajo la influencia combinada de proteínas Wnt activadoras y la proteína *BMP-4* inhibidora, que juntas activan la expresión de *MyoD*.

específicos de músculo, que también incluye a los genes de la *miogenina* y *MRF4*. Las proteínas de *MyoD* y *Myf5* activan los genes de la *miogenina* y *MRF5*, que a su vez promueven la formación de **miotubos** y **miofibras**. Todos los miembros de la familia *MyoD* tienen sitios de unión al DNA y regulan genes corriente abajo en la vía de diferenciación del músculo.

PATRONES DEL MÚSCULO

Los patrones de formación del músculo están controlados por los tejidos conectivos hacia los cuales han emigrado los mioblastos. En la región cefálica, estos tejidos conectivos derivan de células de la cresta neural; en las regiones cervical y occipital provienen del mesodermo somítico y en la pared corporal y las extremidades se originan en el mesodermo somático.

DERIVADOS DE LOS PRECURSORES DE LAS CÉLULAS MUSCULARES

Hacia el final de la quinta semana, las futuras células musculares están agrupadas en dos porciones: una pequeña porción dorsal, el **epímero**, formada desde las células dorsomediales del somita que se han reorganizado como miotomas, y una porción ventral más grande, el **hipómero**, formado por la emigración de células dorsolaterales del somita (figs. 9-1B y 9-3A). Los nervios que van a los músculos segmentarios, también están divididos en un **ramo primario dorsal** para el epímero y un **ramo primario ventral** para el hipómero (fig. 9-3B). Estos nervios permanecerán con su segmento muscular original a lo largo de toda su migración.

Los mioblastos de los epímeros forman los **músculos extensores** de la columna vertebral, en tanto que los de los hipómeros dan lugar a los músculos de las extremidades y de la pared corporal (fig. 9-3B). Los mioblastos de los hipómeros cervicales forman los **músculos escaleno, geniohiodeo y prevertebrales**. Los de los segmentos torácicos se separan en tres hojas, representadas en el tórax representadas por los músculos **intercostal externo, intercostal interno y el intercostal más profundo o transverso del tórax** (fig. 9-3B). En la pared abdominal estas tres hojas musculares forman los músculos **oblicuo mayor o externo, oblicuo menor o interno y transverso del abdomen**. Los músculos de la pared del tórax conservan su carácter segmentario, debido a las costillas, mientras que en la pared abdominal los músculos de los diversos segmentos se fusionan y forman grandes capas de tejido muscular. Los mioblastos del hipómero de los segmentos lumbares forman el **músculo cuadrado lumbar**, en tanto que los de las regiones sacra y coccígea forman el **diafragma pelviano y los músculos estriados del ano**.

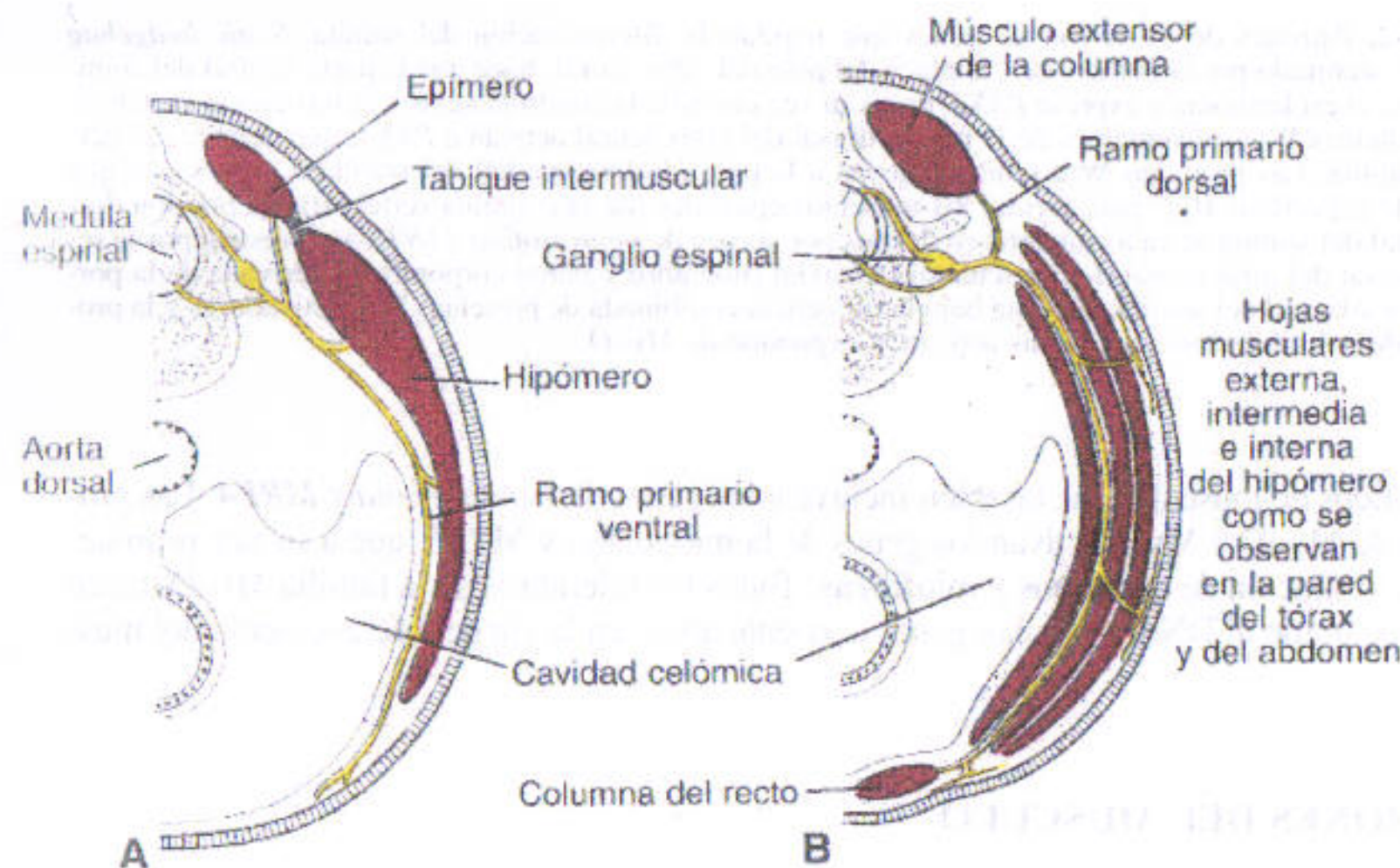


Fig. 9-3. A. Corte transversal por la región torácica de un embrión de 5 semanas. La porción dorsal de los músculos de la pared corporal (epímero) y la porción ventral (hipómero) están innervadas por un ramo primario dorsal o posterior y un ramo primario ventral o anterior, respectivamente. B. Corte similar al de A, en etapa ulterior del desarrollo. El hipómero ha formado tres hojas musculares y una columna muscular ventral longitudinal.

Además de las tres capas musculares ventrolaterales mencionadas, en el extremo ventral de los hipómeros aparece una columna longitudinal ventral (fig. 9-3B). En la región del abdomen esta columna corresponde al **músculo recto mayor del abdomen** y en la región cervical a los **músculos infrahiodeos**. En el tórax, los músculos longitudinales desaparecen normalmente, aunque a veces están representados por el **músculo esternal**.

MÚSCULOS DE LA CABEZA

Todos los músculos voluntarios de la región de la cabeza derivan del mesodermo paraxial (somitas y somitómeras), incluidos los músculos de la lengua, el ojo (con excepción de los músculos del iris, que derivan del ectodermo de la cúpula óptica) y los asociados con los arcos faríngeos (viscerales) (cuadro 9-1). Los patrones de formación de los músculos de la cabeza están gobernados por los elementos de tejido conectivo que provienen de las células de la cresta neural.

MÚSCULOS DE LAS EXTREMIDADES

Los primeros indicios de la formación de los músculos de las extremidades aparecen a la séptima semana de desarrollo, en forma de condensación del mesénquima que se encuentra próximo a la base de los esbozos (fig. 9-4A). El mesénquima deriva de las células dorsolaterales de los somitas que emigran hacia el esbozo de la extremidad para formar los músculos. Al igual que en otras regiones, el tejido conectivo es el que gobierna el patrón de formación del músculo y este tejido, que deriva del mesodermo somático, da origen también a los huesos de la extremidad.

Al alargarse los esbozos de las extremidades, el tejido muscular se desdobra en sus componentes flexor y extensor (fig. 9-4B). En un principio, los músculos de las extremidades tienen carácter segmentario, pero con el tiempo se fusionan y entonces se componen del tejido que deriva de varios segmentos.

Los esbozos de las extremidades superiores se encuentran en el lado opuesto a los cinco segmentos cervicales inferiores y los dos torácicos superiores (fig. 9-5A y B) y los de los miembros inferiores frente a los cuatro lumbares inferiores y los dos sacros superiores.

Cuadro 9-1. Orígenes de los músculos craneofaciales

Origen mesodérmico	Músculos	Inervación
Somitómeras 1, 2	Rectos superior, medio y ventral	Motor ocular común (oculomotor) (III)
Somitómera 3	Oblicuo superior	Parético (troclear) (IV)
Somitómera 4	Músculos para el cierre del maxilar inferior	Trigémino (V)
Somitómera 5	Recto externo o lateral	Motor ocular externo (abducens) (VI)
Somitómera 6	Músculos para la abertura de la mandíbula y otros músculos del segundo arco	Facial (VII)
Somitómera 7	Estilofaríngeo	Glossofaríngeo (IX)
Somitas 1, 2	Laringeos intrínsecos	Vago (X)
Somitas 2-5*	Músculos de la lengua	Hipogloso (XII)

* Los somitas 2-5 representan el grupo occipital (el somita 1 degenera en su mayor parte).

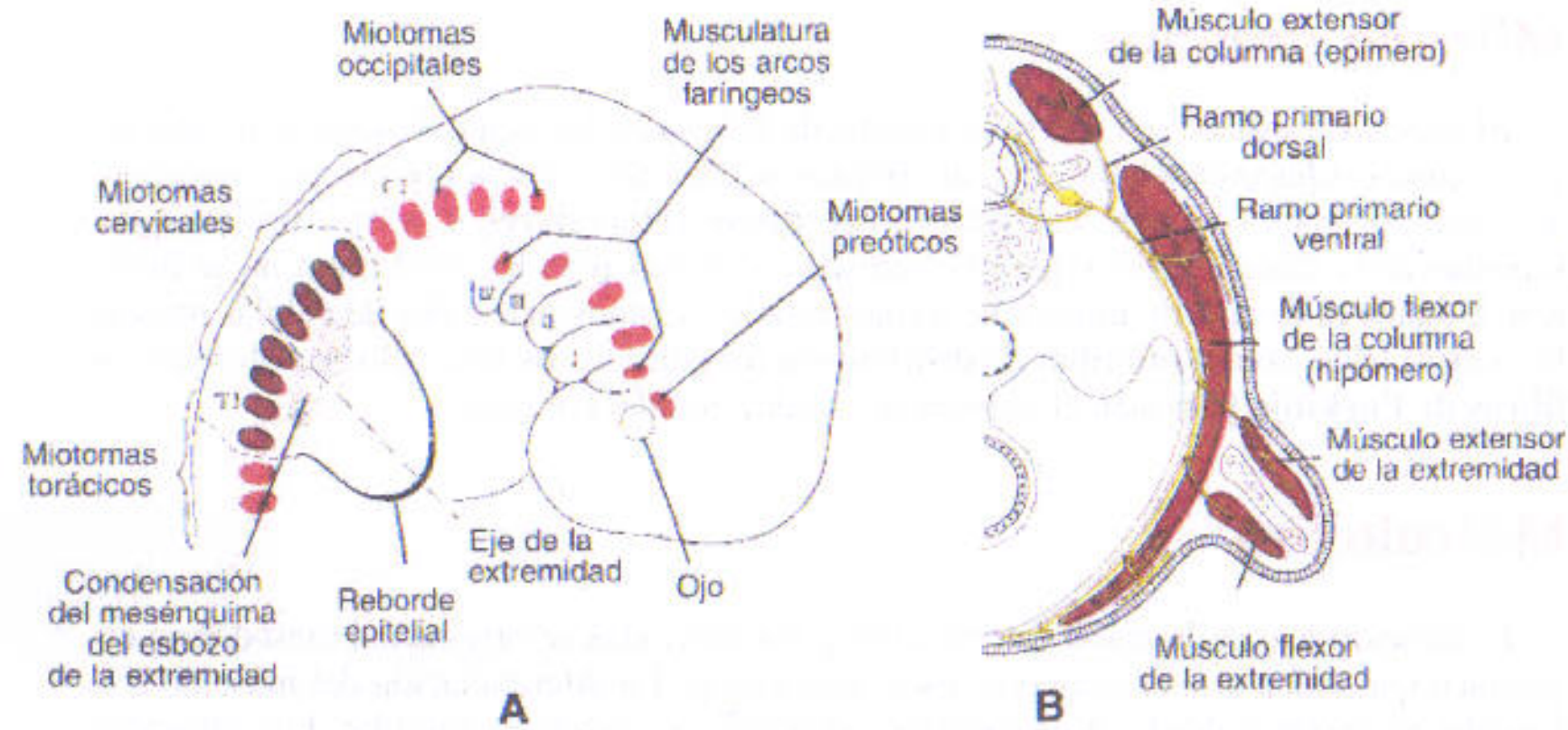


Fig. 9-4. A. Miotomas de las regiones de la cabeza, el cuello y el tórax en un embrión de 7 semanas. Se puede ver la situación de los miotomas preóticos y occipitales, y la condensación del mesénquima en la base del esbozo de la extremidad. B. Corte transversal que pasa por la zona de inserción del esbozo de la extremidad. También se ven los componentes musculares dorsal (extensor) y ventral (flexor) de la extremidad.

(fig. 9-5C). Los ramos primarios ventrales desde los niveles espinales correspondientes, se introducen en el mesénquima en cuanto se forman los esbozos de las extremidades (fig. 9-6). Al principio cada ramo ventral entra con ramas dorsales y ventrales aisladas, pero pronto estas ramas se unen para formar los nervios dorsales y ventrales de grueso calibre. De tal manera, el **nervio radial**, que inervan en los músculos extensores, está formado por la combinación de las ramas segmentarias dorsales, mientras que los **nervios cubital y mediano**, que inervan los músculos flexores, se forman por la combinación de las ramas ventrales. Inmediatamente después de que los nervios han entrado en los esbozos de las extremidades, se ponen en íntimo contacto con las condensaciones mesodérmicas en diferenciación, y este contacto temprano entre el nervio y las células musculares en vías de diferenciación es el requisito previo para su completa diferenciación funcional.

Los nervios raquídeos no sólo desempeñan un papel importante en la diferenciación e inervación motora de los músculos de las extremidades, sino que también suministran inervación sensitiva para los dermatomas. Aun cuando el patrón original de los dermatomas se modifica con el crecimiento de las extremidades, todavía es posible reconocer en el adulto una secuencia ordenada (fig. 9-5).

ORIENTACIÓN CLÍNICA

La falta parcial o completa de uno o más músculos es un fenómeno bastante frecuente. Uno de los ejemplos mejor conocidos es la falta parcial o total del pectoral mayor (**anomalía de Poland**). Asimismo, pueden faltar parcial o completamente los músculos palmar largo, serrato anterior y cuadrado crural.

La ausencia parcial o completa de músculos abdominales provoca el síndrome del abdomen en ciruela pasa (fig. 9-7), en el cual, por lo general, la pared abdominal es tan delgada que los órganos se pueden ver y palpar con facilidad. Por lo común, este defecto está acompañado por malformaciones de las vías urinarias y de la vejiga.

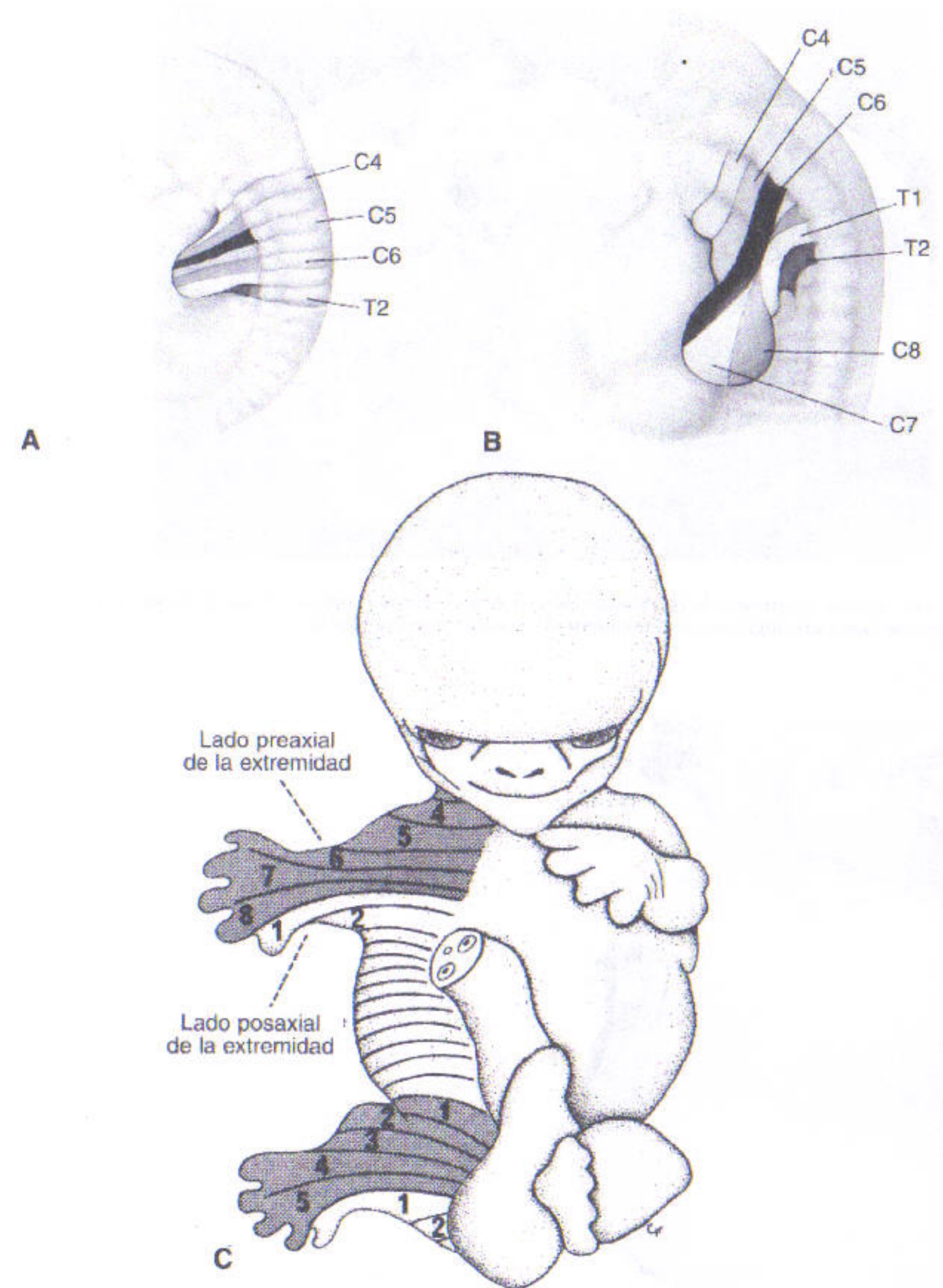


Fig. 9-5. Esbozos de las extremidades, con indicación de sus segmentos de origen. A medida que se va desarrollando, el cuadro segmentario desaparece; sin embargo, es posible ver en el adulto una sucesión ordenada del patrón de dermatomas. A. Esbozo de miembro superior a las 5 semanas. B. Esbozo de extremidad superior a las 6 semanas. C. Esbozos de miembros a las 7 semanas.

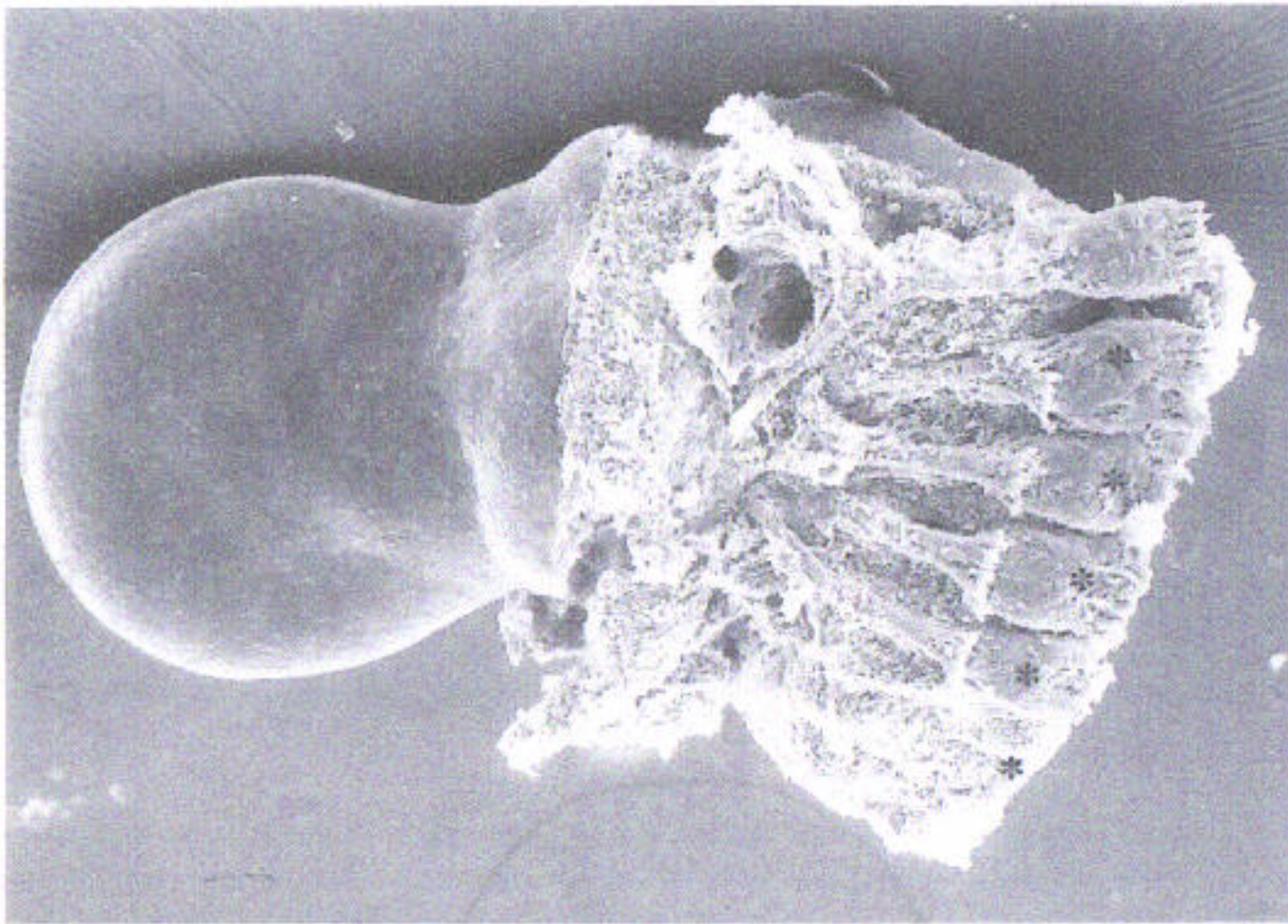


Fig 9-6. Micrografía electrónica de barrido del esbozo de un miembro superior de ratón, donde se ven los nervios espinales que ingresan en el miembro. Asteriscos: ganglios espinales.

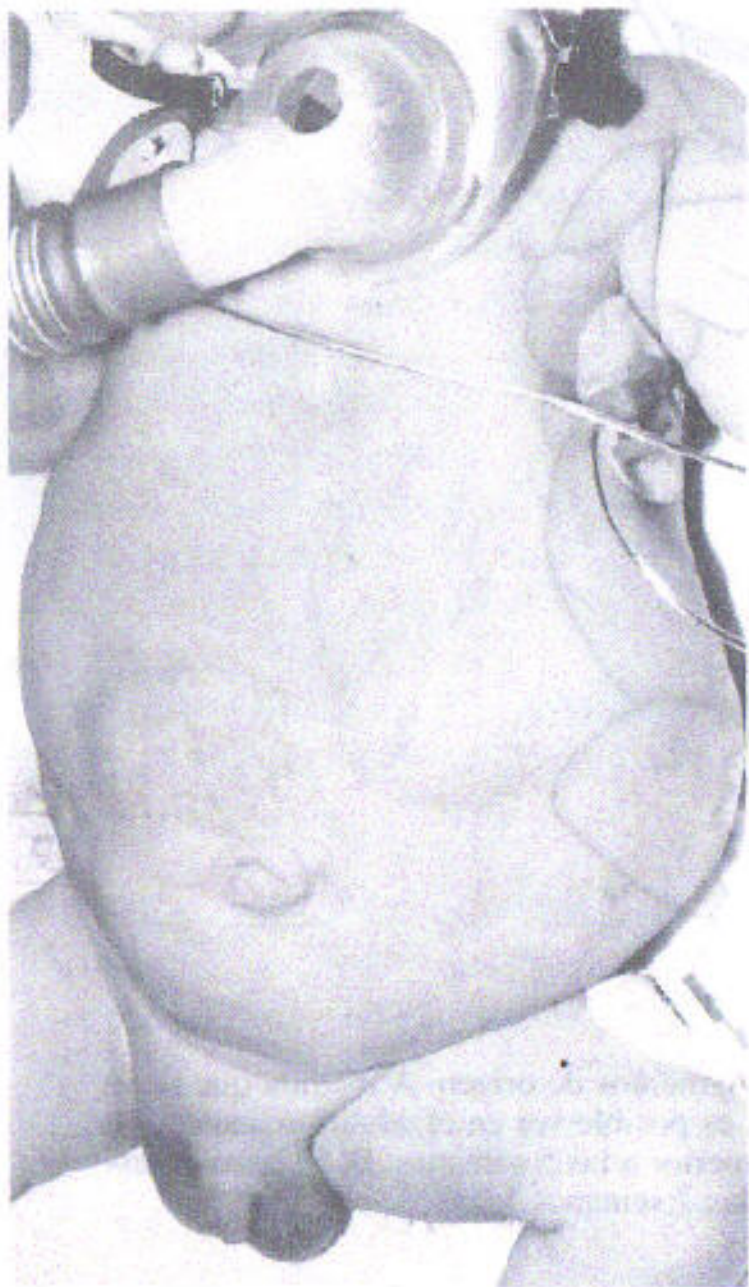


Fig 9-7. Paciente con el síndrome del abdomen en ciruela pasa, que muestra el abdomen distendido por aplasia de los músculos de la pared abdominal.

Músculo cardíaco

El músculo cardíaco se desarrolla a partir de la hoja esplácnica del mesodermo que rodea al tubo cardíaco endotelial. Los mioblastos se adhieren entre sí por uniones especiales que, más adelante, se desarrollan para formar **discos intercalares**. Las miofibrillas se desarrollan de la misma manera que en el músculo estriado, pero los mioblastos no se fusionan. Durante el desarrollo ulterior se tornan visibles algunos fascículos de células musculares especiales, con miofibrillas de distribución irregular. Estos fascículos constituyen las **fibras de Purkinje** y forman el sistema de conducción del corazón.

Músculo liso

El músculo liso de la pared del intestino y sus derivados se origina del mesodermo esplácnico que rodea al endodermo de estas estructuras. La diferenciación del músculo liso vascular se produce desde el mesodermo adyacente al endotelio vascular. Los músculos constrictor y dilatador de la pupila, y los tejidos musculares de la glándula mamaria y de las glándulas sudoríparas se originan a partir del ectodermo.

RESUMEN

La mayoría de los **músculos** tiene un origen **mesodérmico**. Los músculos esqueléticos derivan del mesodermo paraxial, que incluye: a) somitas, que dan origen a los músculos del esqueleto axial, la pared corporal y las extremidades, y b) somitómeras, que originan los músculos de la cabeza. Las células progenitoras para los tejidos musculares estriados derivan de las porciones dorsolateral y dorsomedial de los somitas. Las células en la porción dorsolateral expresan *MyoD* y emigran para formar el músculo hipómero; las células en la porción dorsomedial expresan *Myf5*, emigran en sentido ventral al dermatoma para formar el **miotoma** y, finalmente, la musculatura del epímero. Hacia la quinta semana, las células precursoras del músculo están divididas en una porción dorsal pequeña, el **epímero** innervado por un **ramo primario dorsal**, y otra porción ventral más grande, el **hipómero**, innervado por un ramo primario ventral. Los mioblastos de los epímeros forman los músculos extensores de la columna vertebral, mientras que los de los hipómeros forman los músculos de las extremidades y de la pared corporal. El **tejido conectivo** derivado de los somitas, el mesodermo somático y la cresta neural (región cefálica) establece el patrón de formación de músculos. La mayoría de los **músculos lisos**, lo mismo que las **fibras del músculo cardíaco**, derivan del **mesodermo esplácnico**. Los músculos lisos del iris, la glándula mamaria y las glándulas sudoríparas se diferencian a partir del ectodermo.

PROBLEMAS A RESOLVER

1. ¿Cuáles son las dos regiones del somita de donde derivan las células musculares? ¿Qué región forma el epímero? ¿Y el hipómero? ¿Qué músculos se forman desde cada una de esas regiones?
2. Cuando examina a una niña recién nacida y observa que el pezón derecho está ubicado más abajo que el izquierdo y que falta casi por completo el pliegue axilar anterior derecho, ¿cuál es su diagnóstico?

3. ¿De qué tipo de tejido depende el patrón de formación de los músculos?
4. ¿Como se podría explicar el hecho de que el nervio frénico, que se origina desde los niveles segmentarios cervicales 3, 4 y 5, inerva al diafragma ubicado en la región torácica?

Lecturas sugeridas

- Braun T, Arnold HH: *Myf5* and *MyoD* genes are activated in distinct mesenchymal stem cells and determine different skeletal muscle lineages. *EMBO J* 15:310, 1996.
- Chevallier A, Kieny M, Mauger A: Limb-somite relationship: origin of the limb musculature. *J Embryol Exp Morphol* 41:245, 1977.
- Christ B, Jacob M, Jacob HJ: On the origin and development of the ventrolateral abdominal muscles in the avian embryo. *Anat Embryol* 166:87, 1983.
- Cossu G, et al.: Activation of different myogenic pathways: *Myf5* is induced by the neural tube and *MyoD* by the dorsal ectoderm in mouse paraxial mesoderm. *Development* 122:429, 1996.
- Levi AC, Borghi F, Garavoglia M: Development of the anal canal muscles. *Dis Colon Rectum* 34:262, 1991.
- Noden DM: The embryonic origins of avian cephalic and cervical muscles and associated connective tissues. *Am J Anat* 168:257, 1983.
- Noden DM: Craniofacial development: new views on old problems. *Anat Rec*. 208: 113, 1984.
- Noden DM: Interactions and fates of avian craniofacial mesenchyme. *Development* 103:121, 1988.

10 Cavidades corporales

Formación de la cavidad intraembrionaria

Hacia el final de la tercera semana, el mesodermo intraembrionario de cada lado de la línea media se diferencia en una porción paraxial, una porción intermedia y una lámina lateral (mesodermo lateral) (fig. 10-1A). Cuando aparecen hendiduras intercelulares en el mesodermo lateral, las láminas se dividen en dos capas: la **hoja somática del mesodermo** y la **hoja esplácnica del mesodermo**. Esta última se continúa con el mesodermo de la pared del saco vitelino (fig. 10-1B). El espacio limitado por estas hojas forma la **cavidad intraembrionaria (cavidad corporal)**.

Al principio, los lados derecho e izquierdo de la cavidad intraembrionaria se hallan en comunicación con la cavidad extraembrionaria, pero cuando el cuerpo del embrión se pliega en dirección cefalocaudal y lateral, esta comunicación se pierde (fig. 10-2A-E). Así constituye una cavidad intraembrionaria amplia que se extiende desde la región torácica hasta la pelviana.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Defectos de la pared corporal

Los defectos de la pared corporal ventral pueden producirse en el tórax o el abdomen y comprometer al corazón, las vísceras abdominales y los órganos del aparato urogenital. Pueden deberse a un defecto del plegamiento corporal, en cuyo caso uno o más de los cuatro pliegues (cefálico, caudal y los dos laterales) que ocasionan el cierre de la pared corporal ventral en el ombligo, no llegan hasta esa región. Otra causa de estos defectos es el desarrollo incompleto de estructuras que forman la pared corporal, como el músculo, el hueso y la piel.

La **fisura del esternón** es un defecto de la pared corporal ventral que se produce como consecuencia de la falta de fusión de las columnas bilaterales del mesodermo que van a formar esta estructura. En algunos casos el corazón protruye a través de un defecto esternal (sea fisura de esternón o falta del tercio inferior de esta estructura) y queda en una situación extracorpórea (**ectopia cardíaca o ectopia cordis**) (fig. 10-3A). A veces el defecto abarca el tórax y el abdomen y crea un espectro de anomalías conocido como **pentalogía de Cantrell**, que incluye fisura de esternón, ectopia cardíaca, onfalocele, hernia diafragmática (porción anterior) y cardiopatías congénitas (comunicación interventricular, tetralogía de Fallot). La ectopia cardíaca se debe, aparentemente, a que los pliegues cefálico y lateral no progresan.

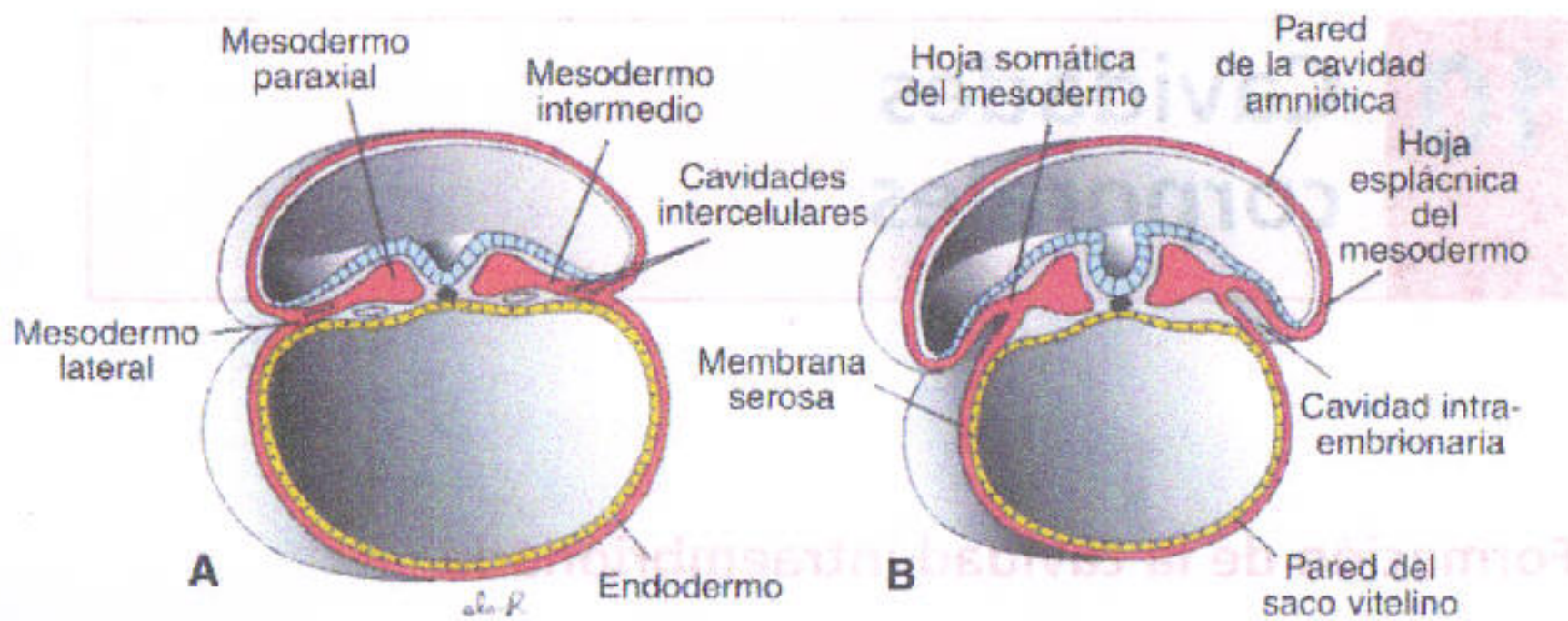


Fig. 10-1. A. Corte transversal de un embrión de 19 días, aproximadamente. En la lámina lateral del mesodermo se aprecian las hendiduras intercelulares. B. Corte transversal de un embrión de 20 días, aproximadamente. La lámina lateral se ha dividido en las hojas somática y esplácnica de mesodermo, que revisten el celoma intraembrionario. El tejido que limita al celoma intraembrionario se diferencia en la membrana serosa.

El **onfalocelo** (fig. 10-3B) es la hernia de las vísceras abdominales a través de un anillo umbilical agrandado. Las vísceras, que pueden incluir el hígado, los intestinos grueso y delgado, el estómago, el bazo o la vejiga, están cubiertas por amnios. El origen del defecto es la falta de retorno del intestino a la cavidad corporal desde su hernia fisiológica durante la sexta hasta la décima semana. La anomalía se produce en 2,5 de cada 10.000 nacimientos y presenta una alta tasa de mortalidad (25%) y malformaciones graves como anomalías cardíacas (50%) y defectos del tubo neural (40%). En un 50% aproximadamente de los nacidos vivos con onfalocelo se observan anomalías cromosómicas.

La **gastrosquisis** (fig. 10-3C) es una herniación del contenido abdominal a través de la pared, directamente en la cavidad amniótica. El defecto se produce lateralmente al ombligo, por lo general a la derecha, a través de una región debilitada por regresión de la vena umbilical derecha que normalmente desaparece. Las vísceras no están cubiertas por peritoneo ni amnios y el intestino puede resultar dañado por contacto con el líquido amniótico. Tanto el onfalocelo como la gastrosquisis producen niveles elevados de α -fetoproteína en el líquido amniótico, que pueden detectarse en el período prenatal.

La gastrosquisis se observa en uno de cada 10.000 nacimientos aunque su frecuencia va en aumento, sobre todo entre mujeres jóvenes, y este aumento podría estar relacionado con el uso de cocaína. A diferencia del onfalocelo, la gastrosquisis no está acompañada por anomalías cromosómicas u otros defectos graves y, en consecuencia, la tasa de supervivencia es excelente, aunque el vólvulo (rotación del intestino) que compromete la irrigación sanguínea puede destruir grandes porciones de intestino y conducir a la muerte del feto.

Membranas serosas

Las células del mesodermo somático que revisten el celoma intraembrionario se transforman en mesoteliales y constituyen la **capa parietal de las membranas serosas** que revisten la parte externa de las cavidades peritoneal, pleural y pericárdica. Del mismo modo,

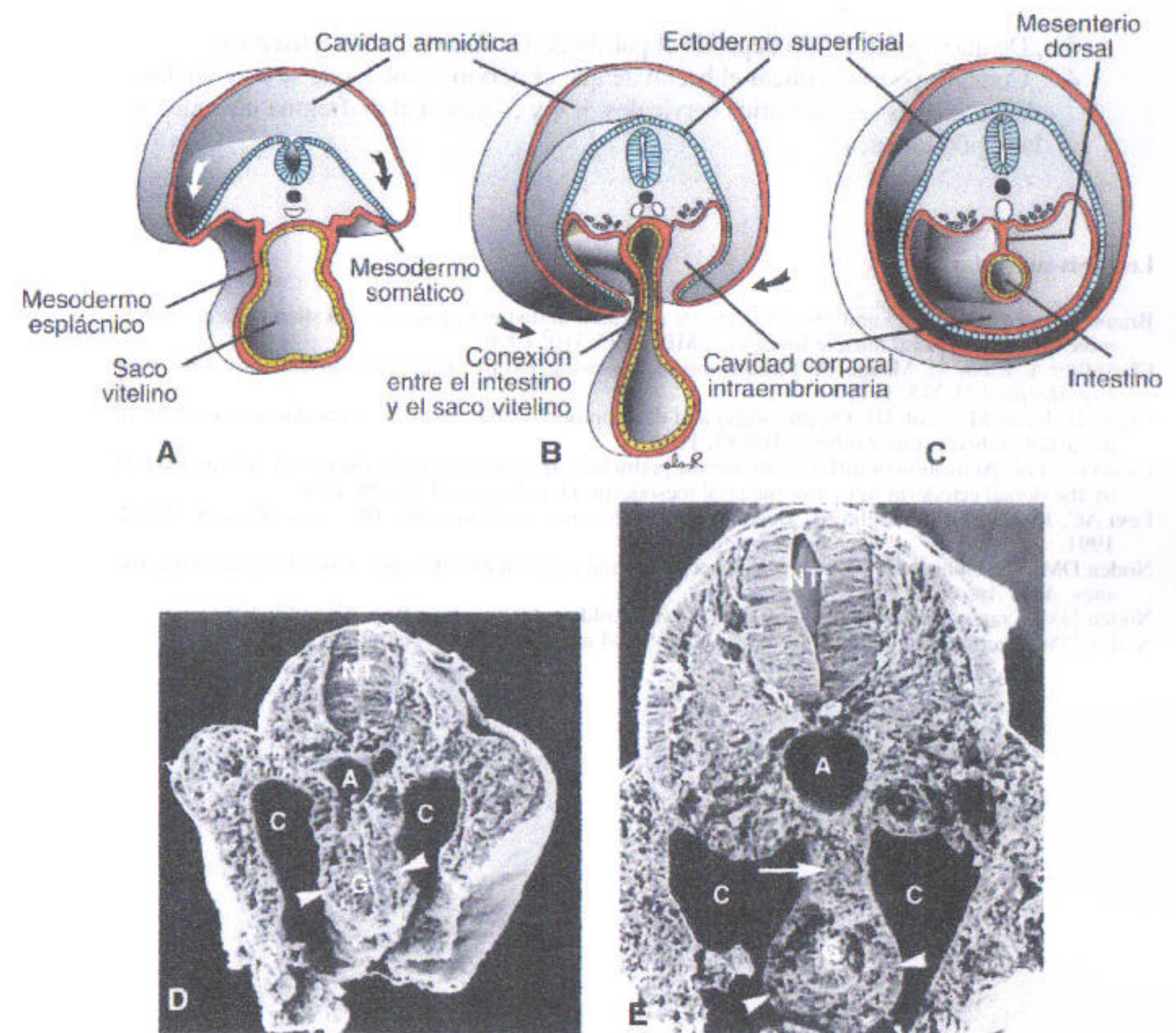


Fig. 10-2. Cortes transversales de embriones en diversas etapas de desarrollo. A. La cavidad intraembrionaria comunica ampliamente con la cavidad extraembrionaria. B. La cavidad intraembrionaria está a punto de perder el contacto con la cavidad extraembrionaria. C. Al final de la cuarta semana, las hojas espláncicas del mesodermo se continúan con las hojas somáticas a nivel de la raíz del mesenterio dorsal, constituido por una membrana de dos capas. El mesenterio dorsal se extiende desde el límite caudal del intestino anterior hasta la porción final del intestino posterior. D y E. Micrografía electrónica de barrido de cortes a través de embriones de ratón, en el que se observan detalles similares a los de B y C, respectivamente. G, Tubo digestivo; punta de flecha, mesodermo esplácnico; C, cavidad corporal; flecha, mesenterio dorsal; A, aorta dorsal; NT, tubo neural.

las células de la hoja esplácnica del mesodermo formarán la **capa visceral de las membranas serosas** que cubren los órganos abdominales, los pulmones y el corazón (fig. 10-1). Las capas visceral y parietal se continúan una con la otra a nivel de la raíz del **mesenterio dorsal** (fig. 10-2C y E) que mantiene suspendido el tubo intestinal en la cavidad peritoneal. En un principio, este mesenterio dorsal es una banda engrosada de mesodermo que se extiende en forma continua desde el límite caudal del intestino anterior hasta la parte final del intestino posterior. El **mesenterio ventral** solamente se extiende desde el intestino anterior

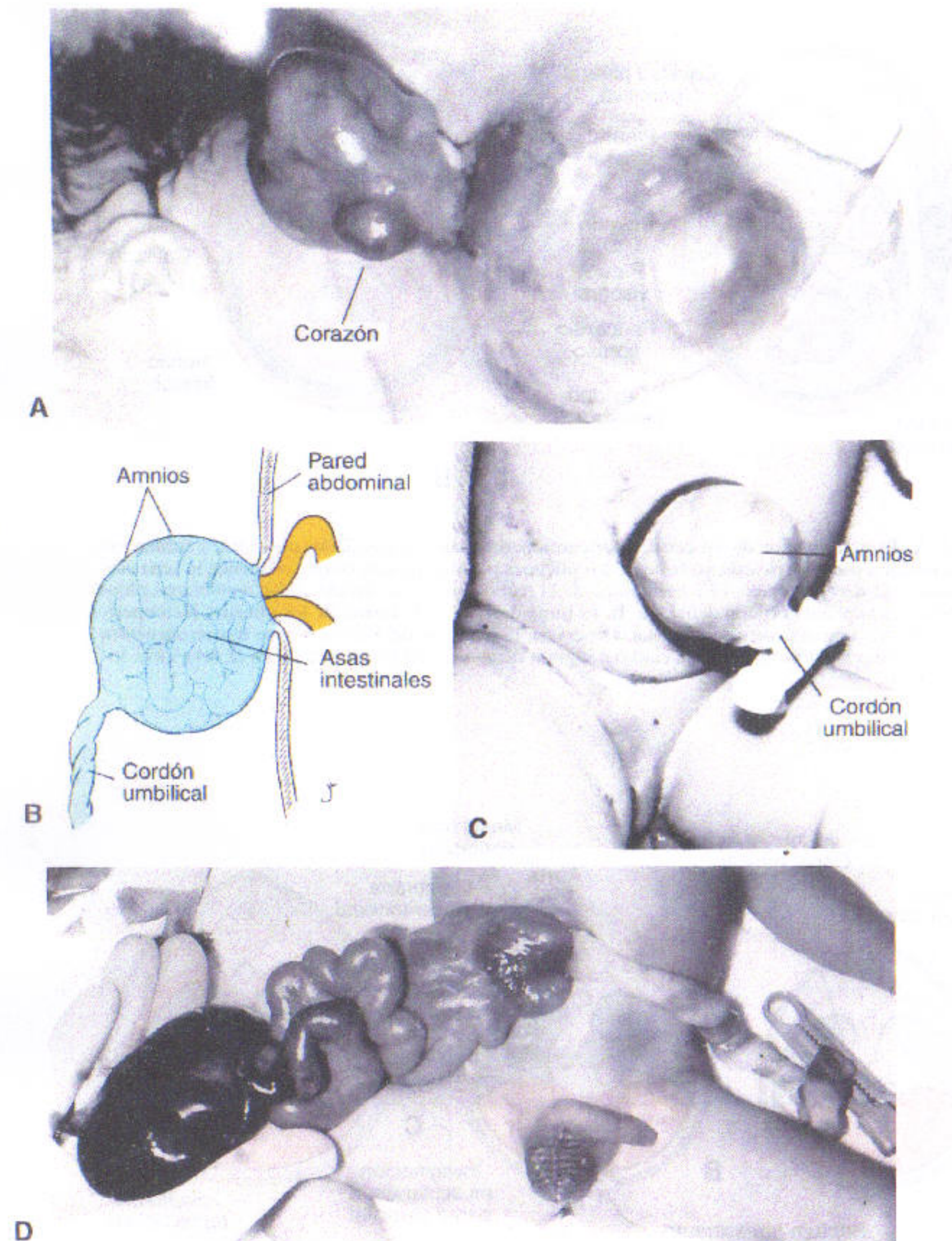


Fig. 10-3. Defectos de la pared corporal ventral. **A.** Niño con ectopia cardíaca (ectopia cordis). El mesodermo del esternón no se ha fusionado y el corazón se encuentra fuera del cuerpo. **B.** Onfalocelo que muestra las asas intestinales que no vuelven a la cavidad del cuerpo después de la hernia fisiológica. Las asas herniadas están cubiertas por amnios. **C.** Onfalocelo en un recién nacido. **D.** Un recién nacido con gastrosquisis. Las asas de intestino retornan a la cavidad del cuerpo pero vuelven a herniarse a través de la pared corporal, por lo común hacia la derecha del ombligo en la región de la vena umbilical derecha en regresión. A diferencia del onfalocelo, el defecto no está cubierto por amnios.

caudal hasta la porción superior del duodeno y es el resultado del adelgazamiento del mesodermo del *septum transversum* (véase cap. 13). Estos mesenterios representan capas dobles de peritoneo por donde transcurren los vasos sanguíneos, linfáticos y nervios hasta los diferentes órganos.

Diafragma y cavidad torácica

El *septum transversum* es una lámina gruesa de tejido mesodérmico que ocupa el espacio entre la cavidad torácica y el pedículo del saco vitelino (fig. 10-4A y B). Este tabique no separa por completo las cavidades torácica y abdominal, sino que deja una comunicación amplia, los **canales pericardioperitoneales**, a cada lado del intestino anterior (fig. 10-4B).

Cuando comienza el crecimiento de los esbozos pulmonares, éstos se expanden en sentido caudolateral dentro de los canales pericardioperitoneales (fig. 10-4C). Como consecuencia del crecimiento rápido de los pulmones, los canales pericardioperitoneales resultan demasiado pequeños y los pulmones comienzan a expandirse dentro del mesénquima de la pared corporal en dirección dorsal, lateral y ventral (fig. 10-4C). Esta expansión en dirección ventral y lateral es posterior a la de los **pliegues pleuropericárdicos**. En un principio estos pliegues aparecen como pequeños rebordes que se proyectan hacia la cavidad torácica primitiva indivisa (fig. 10-4C). Con la expansión de los pulmones, el mesodermo de la pared del cuerpo se divide en dos componentes (fig. 10-5): a) la pared definitiva del tórax, y b) las **membranas pleuropericárdicas**, que son prolongaciones de los pliegues pleuropericárdicos que contienen las **venas cardinales comunes** y los **nervios frénicos**. Más adelante, cuando como consecuencia del descenso del corazón y los cambios de posición del seno venoso las venas cardinales comunes se desplazan hacia la línea media, las membranas pleuropericárdicas se extienden a la manera de un mesenterio (fig. 10-5A). Por último se fusionan entre sí y con la raíz de los pulmones y entonces la cavidad torácica queda dividida en la **cavidad pericárdica** y dos **cavidades pleurales** definitivas (fig. 10-5B). En el adulto las membranas pleuropericárdicas forman el **pericardio fibroso**.

Formación del diafragma

Aun cuando las cavidades pleurales están separadas de la cavidad pericárdica, permanecen por un tiempo en comunicación directa con la cavidad abdominal (peritoneal), porque el diafragma todavía está incompleto. Durante el desarrollo ulterior, la abertura entre las futuras cavidades pleural y peritoneal es cerrada por pliegues en forma de medialuna, los **pliegues pleuroperitoneales**, que se proyectan en el extremo caudal de los canales pericardioperitoneales (fig. 10-6A). Progresivamente, los pliegues se extienden en dirección medial y ventral, de modo tal que hacia la séptima semana se fusionan con el mesenterio del esófago y con el *septum transversum* (fig. 10-6B). En consecuencia, la conexión entre las porciones torácica y abdominal de la cavidad corporal es cerrada por las membranas pleuroperitoneales. La expansión adicional de las cavidades pleurales en el mesénquima de la pared del cuerpo da como resultado el agregado de un reborde periférico a las membranas pleuroperitoneales (fig. 10-6C). Una vez que se ha formado este reborde, los mioblastos que se originan en la pared del cuerpo penetran en las membranas para formar la parte muscular del diafragma.

En consecuencia, el diafragma deriva de las siguientes estructuras: a) el *septum transversum*, que forma el centro tendinoso del diafragma; b) las dos membranas pleuroperito-

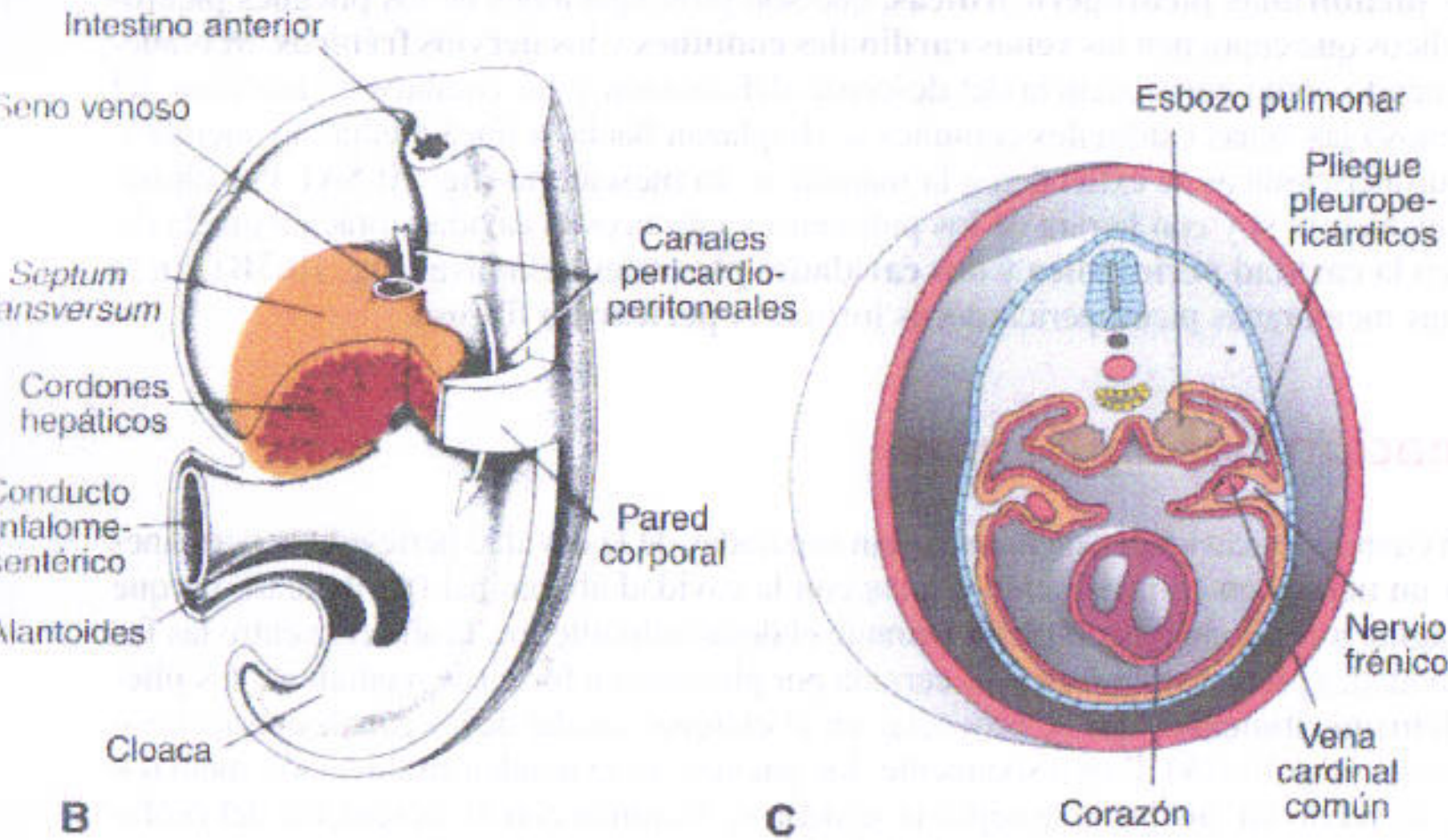
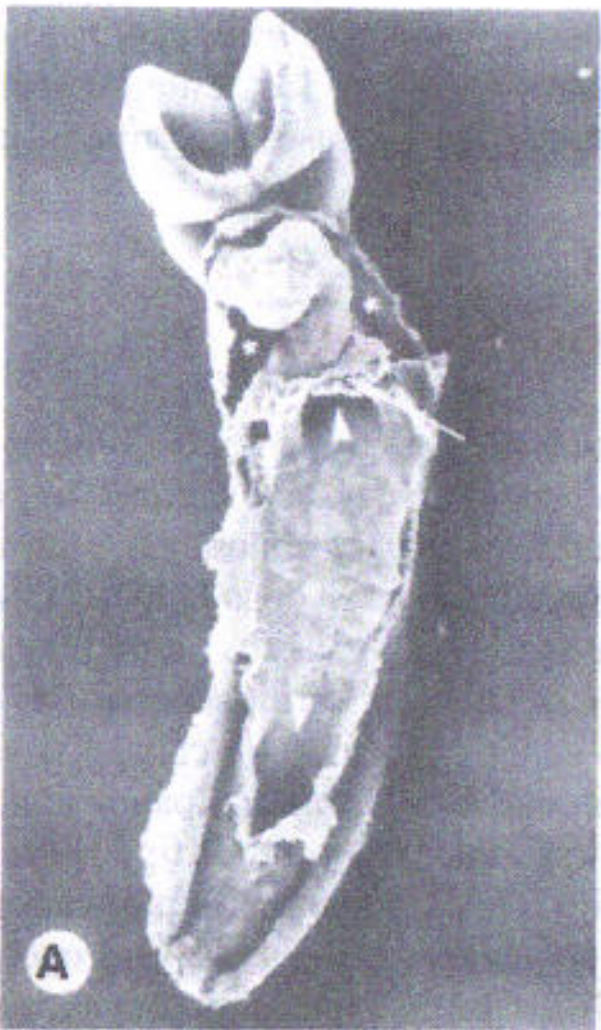


Fig. 10-4. A. Micrografía electrónica de barrido que muestra la cara ventral de un embrión de ratón (equivalente a la cuarta semana, aproximadamente, del desarrollo humano). El tubo intestinal se está cerrando, se ven los portales intestinales anterior y posterior (puntas de flecha) y el corazón (H) que se encuentra en la cavidad pleuropericárdica primitiva (*) y separado en parte de la cavidad abdominal por el *septum transversum* (flecha). B. Parte de un embrión de 5 semanas, aproximadamente, en el que se han extirpado porciones de la pared corporal y del *septum transversum* para mostrar los canales pericardioperitoneales. Obsérvense el tamaño y el grosor del *septum transversum* y de los cordones hepáticos que se introducen en el tabique. C. Crecimiento de los esbozos pulmonares en los canales pericardioperitoneales. Adviértanse los pliegues pleuropericárdicos.

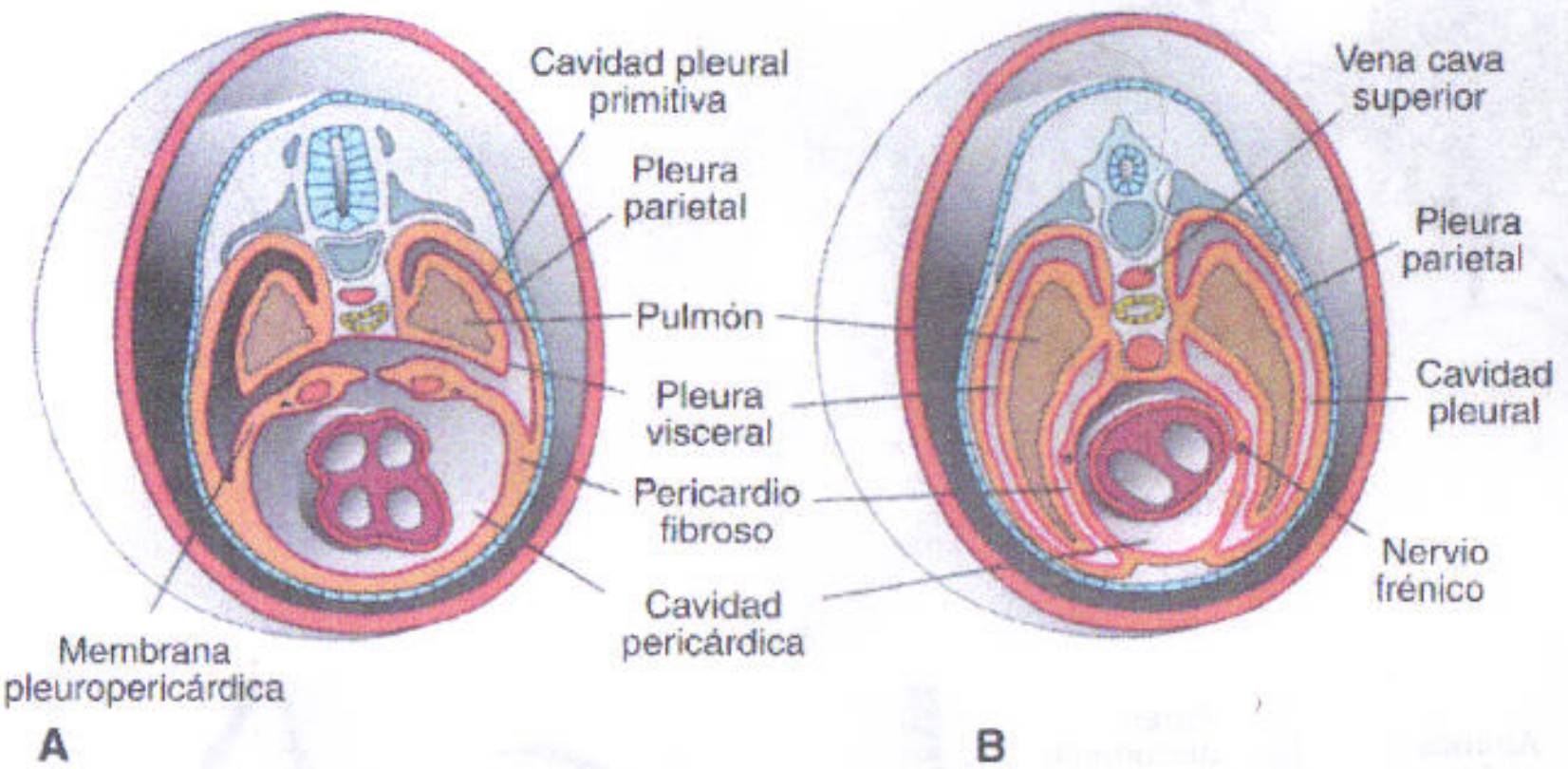


Fig. 10-5. A. Transformación de los canales pericardioperitoneales en cavidades pleurales, y formación de las membranas pleuropericárdicas. Nótese los pliegues pleuropericárdicos que contienen la vena cardinal común y el nervio frénico. El mesénquima de la pared corporal se divide en las membranas pleuropericárdicas y la pared corporal definitiva. B. El tórax después de la fusión de los pliegues pleuropericárdicos entre sí y con el pedículo pulmonar. Obsérvese la situación del nervio frénico que se encuentra ahora en el pericardio fibroso. La vena cardinal común derecha se ha transformado en la vena cava superior.

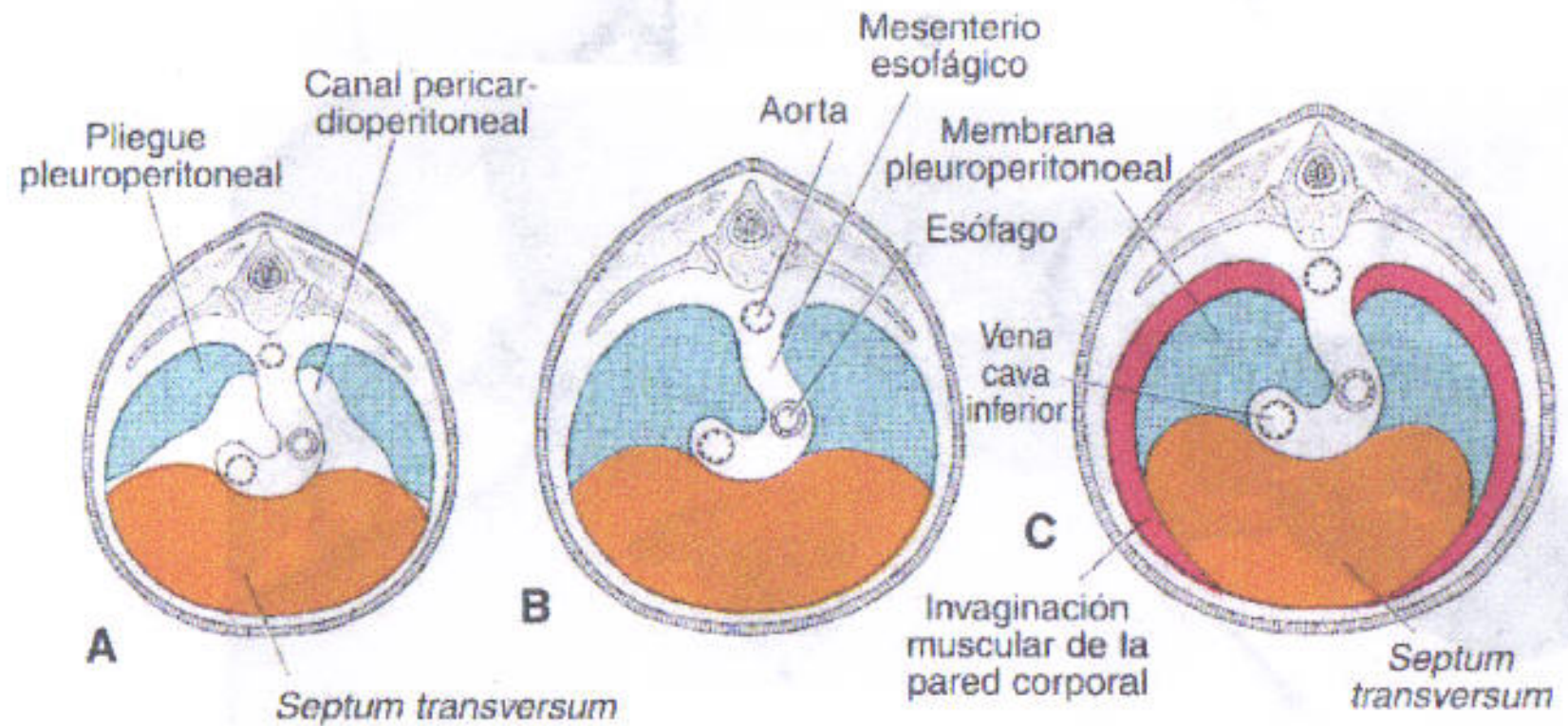


Fig. 10-6. Desarrollo del diafragma. A. Los pliegues pleuroperitoneales aparecen al comienzo de la quinta semana. B. Los pliegues pleuroperitoneales se han fusionado con el *septum transversum* y el mesenterio del esófago en la séptima semana, lo cual separa la cavidad torácica de la cavidad abdominal. C. Corte transversal en el cuarto mes de desarrollo. Un borde adicional derivado de la pared corporal forma la porción más periférica del diafragma.

neales; c) los componentes musculares de las paredes corporales lateral y dorsal, y d) el mesenterio del esófago, en el cual se desarrollan los pilares del diafragma (fig. 10-6C).

En un principio, el *septum transversum* se encuentra en oposición a los somitas cervicales, y en él se desarrollan los componentes nerviosos del **tercero, cuarto y quinto segmentos cervicales** de la médula espinal. Al comienzo, los nervios, que reciben el nombre de **nervios frénicos**, pasan al *septum* a través de los pliegues pleuropericárdicos (fig. 10-4B). Ello explica por qué, con la ulterior expansión de los pulmones y el descenso del *septum*, se desliza el nervio frénico que inerva el diafragma hasta el pericardio fibroso (fig. 10-5).

Si bien durante la cuarta semana el *septum transversum* está en posición opuesta a los segmentos cervicales, a la sexta semana el diafragma que se está desarrollando ya está localizado a nivel de los somitas torácicos. El crecimiento rápido de la parte dorsal del embrión (columna vertebral), en comparación con la parte ventral, produce reubicación del diafragma. Hacia el comienzo del tercer mes, algunas de las bandas dorsales del diafragma se originan a nivel de la primera vértebra lumbar.

Los nervios frénicos se distribuyen en el diafragma y le suministran innervación motora y sensitiva. Dado que la parte más periférica del diafragma deriva del mesénquima de la pared torácica, se acepta, en general, que algunos de los nervios intercostales inferiores (torácicos) aportan fibras sensitivas a la porción periférica del diafragma.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Hernias diafragmáticas

La **hernia diafragmática congénita** es una de las malformaciones más comunes en el neonato (1:2.000) y con frecuencia se debe a que una o ambas membranas pleuroperitoneales no cierran los canales pericardioperitoneales. En tales circunstancias, las cavidades peritoneal y la pleural se comunican entre sí a lo largo de la pared corporal posterior. Este defecto permite que las vísceras abdominales entren en la cavidad pleural. En el 85 al 90% de los casos, la hernia está en el lado izquierdo, y en la cavidad torácica pueden entrar asas intestinales y el estómago, el bazo y parte del hígado (fig. 10-7). Debido a la ocupación del tórax por las vísceras abdominales, el corazón es desplazado hacia adelante y los pulmones quedan comprimidos y, a menudo, están hipoplásicos. Cuando el defecto es importante la tasa de mortalidad es elevada (75%) debido a hipoplasia y disfunción pulmonar.

A veces no se desarrolla una pequeña porción de las fibras musculares del diafragma y entonces la hernia puede pasar inadvertida hasta que el niño tiene varios años. Esta anomalía se observa con frecuencia en la porción anterior del diafragma y se denomina **hernia paraesternal**. Entonces, un pequeño saco peritoneal que contiene las asas intestinales penetra en el tórax entre las porciones esternal y costal del diafragma (fig. 10-7A).

Otro tipo de hernia diafragmática, la **hernia esofágica**, se supone que se debe a la presencia de un esófago corto congénito. La porción superior del estómago permanece en el tórax y el estómago presenta una constricción a nivel del diafragma.

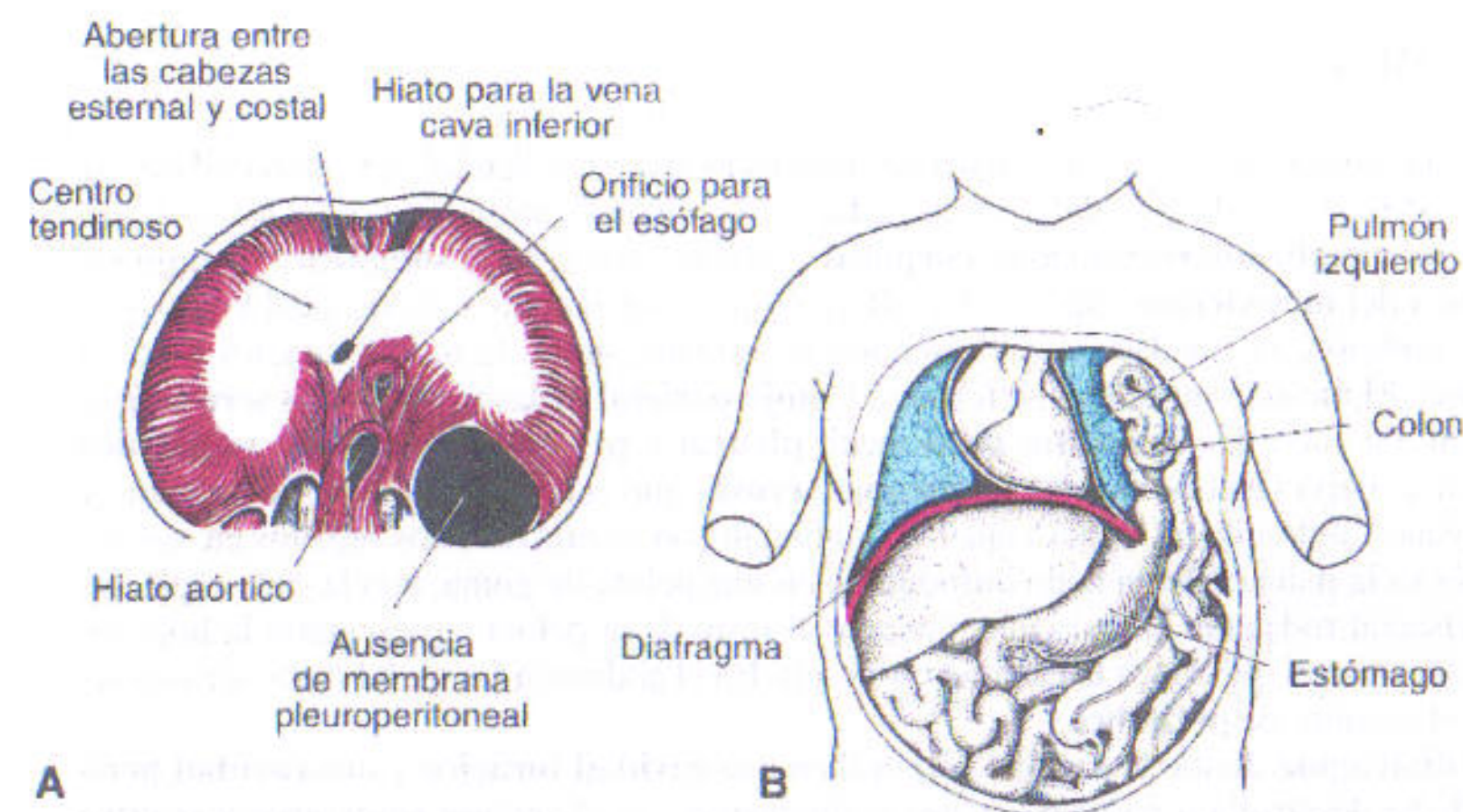


Fig. 10-7. Hernia diafragmática congénita. **A.** Superficie abdominal del diafragma, en la cual puede apreciarse un amplio defecto de la membrana pleuroperitoneal. **B.** Hernia de las asas intestinales y parte del estómago en la cavidad pleural izquierda. A menudo el corazón y el mediastino están desplazados hacia la derecha mientras que el pulmón izquierdo se halla comprimido. **C.** Radiografía de un recién nacido con un gran defecto del lado izquierdo del diafragma. Las vísceras abdominales ingresan en el tórax a través del defecto.

RESUMEN

Hacia el final de la tercera semana de desarrollo aparecen hendiduras intercelulares en el mesodermo, a cada lado de la línea media. Al fusionarse estos espacios se forma la **cavidad intraembrionaria (cavidad corporal)**, limitada por la **hoja somática** y la **hoja esplácnica del mesodermo** (figs. 10-1 y 10-2). Con el plegamiento cefalocaudal y transversal del embrión, la cavidad intraembrionaria se extiende desde la región torácica hasta la pelviana. El mesodermo somático formará la **hoja parietal** de las **membranas serosas** que revisten por fuera las **cavidades peritoneal, pleural y pericárdica**. La **hoja esplácnica** formará la **capa visceral de las membranas serosas** que cubre los pulmones, el corazón y los órganos abdominales. Estas capas se continúan con la raíz de estos órganos en sus cavidades (a la manera de un dedo introducido en una pelota de goma, con la capa esplácnica o visceral rodeando el dedo mientras que el resto de la pelota representaría la hoja somática o parietal que rodea la cavidad corporal). En el abdomen las membranas serosas reciben el nombre de **peritoneo**.

El **diafragma** divide la cavidad corporal en una **cavidad torácica** y una **cavidad peritoneal**. Se desarrolla a partir de cuatro componentes: a) el **septum transversum (centro tendinoso)**, b) las **membranas pleuroperitoneales**, c) el **mesenterio dorsal del esófago** y d) los **componentes musculares de la pared corporal** (fig. 10-6). Es frecuente que se produzcan hernias diafragmáticas congénitas como consecuencia de un defecto de la membrana pleuroperitoneal del lado izquierdo.

La **cavidad torácica** queda dividida, por las **membranas pleuropericárdicas**, en la **cavidad pericárdica** y dos **cavidades pleurales** que alojan a los pulmones (fig. 10-5).

Las capas dobles del peritoneo forman los **mesenterios** que mantienen suspendido el tubo intestinal y proporcionan una vía para el pasaje de los vasos sanguíneos, linfáticos y nervios que se dirigen hacia los diferentes órganos. En un principio, todo el tubo intestinal, desde el extremo caudal del intestino anterior hasta la porción terminal del intestino posterior, está suspendido de la pared dorsal del cuerpo por el **mesenterio dorsal** (fig. 10-2C y E). Sólo existe un **mesenterio ventral** derivado del **septum transversum** en la región de la parte terminal del esófago, el estómago y la porción superior del duodeno (véase cap. 13).

PROBLEMAS A RESOLVER

1. Un niño recién nacido no puede respirar y muere. La autopsia revela un gran defecto diafragmático del lado izquierdo, con el estómago y los intestinos ocupando el lado izquierdo del tórax. Se aprecia una severa hipoplasia de ambos pulmones. ¿Cuáles son las bases embriológicas de este defecto?
2. Un niño nace con un gran defecto lateral al ombligo. A través del orificio aparece la mayor parte del intestino grueso y el intestino delgado, sin estar cubiertos por amnios. ¿Cuál es la base embriológica de esta anomalía? ¿Debería pensar en la presencia de otras malformaciones?

Lecturas sugeridas

- Cumiff C, Jones KL, Jones MC: Patterns of malformations in children with congenital diaphragmatic defects. *J Pediatr* 116:258, 1990.
- Puri P, Gormak F: Lethal nonpulmonary anomalies associated with congenital diaphragmatic hernia: implications for early intrauterine surgery. *J Pediatr Surg* 35:29, 1984.
- Skandalakis JE, Gray SW: *Embryology for Surgeons: The Embryological Basis for the Treatment of Congenital Anomalies*. 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994.

11 Sistema cardiovascular

Establecimiento del campo cardiogénico

El sistema vascular del embrión humano aparece hacia la mitad de la tercera semana, cuando el embrión ya no es capaz de satisfacer sus requerimientos nutritivos exclusivamente por difusión. Las células cardíacas progenitoras se encuentran en el epiblasto, ubicadas inmediatamente laterales a la línea primitiva. Desde allí, migran a través de la línea primitiva. En primer lugar, migran las células destinadas a formar los segmentos craneales del corazón y el tracto de salida, y las células que forman las porciones más caudales, el ventrículo derecho, el ventrículo izquierdo, y el seno venoso, respectivamente, migran en orden secuencial. Las células avanzan hacia el cráneo y se disponen rostralmente a la membrana bucofaríngea y a los pliegues neurales (fig. 11-1). Aquí se ubican en la hoja esplácnica de la lámina lateral del mesodermo. En este momento, un estado de desarrollo presomita tardío, el endodermo faríngeo subyacente las induce para formar mioblastos cardíacos. Las células endocárdicas (**angioblastos**), también aparecen en el mesodermo, donde proliferan y coalescen para formar acúmulos celulares aislados denominados angioquistes (fig. 11-1). Con el tiempo los acúmulos se unen y constituyen un tubo revestido de endotelio rodeado por mioblastos con **forma de herradura**. Esta región se conoce como el **campo cardiogénico**; la cavidad intraembrionaria situada por encima de esa región formará después la **cavidad pericárdica** (fig. 11-1D).

Además de la región cardiogénica, aparecen a ambos lados otros acúmulos de células angiogénicas, que se disponen en paralelo y próximas a la línea media del escudo embrionario. Estos acúmulos también experimentan canalización y forman un par de vasos longitudinales, las **aortas dorsales**. En un período ulterior estos vasos se conectan, por medio de los arcos aórticos, con la región en forma de herradura que formará el tubo cardíaco.

Formación y posición del tubo cardíaco

En un principio, la porción central del área cardiogénica está situada por delante de la membrana bucofaríngea y de la placa neural (fig. 11-2A). Sin embargo, al producirse el cierre del tubo neural y la formación de las vesículas cerebrales, el sistema nervioso central crece muy rápidamente en dirección cefálica, tanto que se extiende sobre la región cardiogénica central y la futura cavidad pericárdica (fig. 11-2). Como consecuencia del crecimiento del cerebro y el plegamiento cefálico del embrión, la **membrana bucofaríngea** es traccionada hacia adelante, mientras que el corazón y la cavidad pericárdica se sitúan primero en la región cervical y finalmente en el tórax (fig. 11-2).

Simultáneamente con la flexión cefalocaudal, el embrión también se pliega lateralmente (fig. 11-3). Como resultado, los dos tubos endoteliales del primordio cardíaco en sus regio-

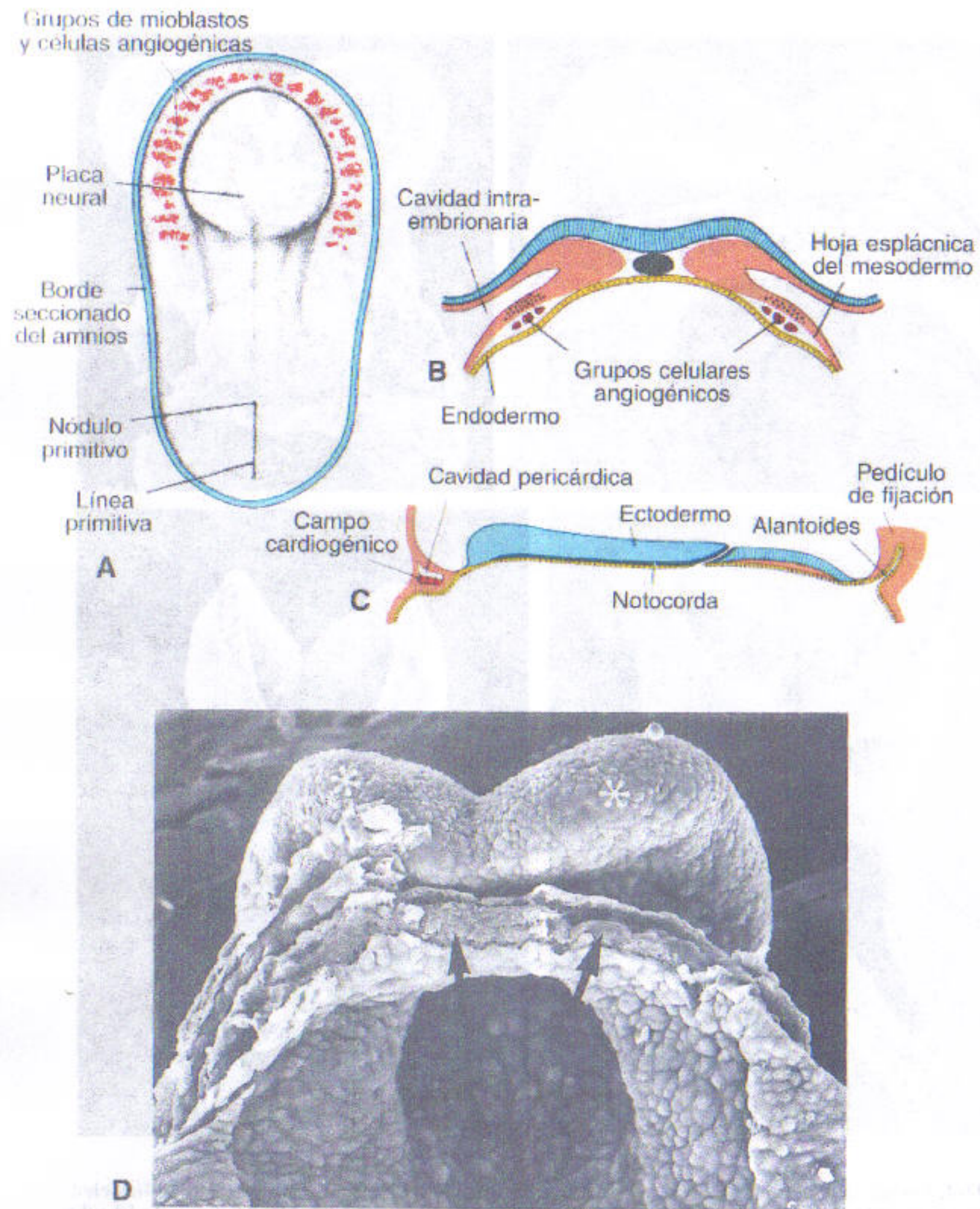


Fig. 11-1. A, Vista dorsal de un embrión presomita avanzado (18 días, aproximadamente) después de haber extraído el amnios. Los futuros mioblastos y las células angiogénicas se ubican en el mesodermo esplácnico frente a la placa neural y a cada lado del embrión. B, Corte transversal de un embrión de esta edad similar, que muestra la posición de los acúmulos angiogénicos en la hoja esplácnica del mesodermo. C, Corte cefalocaudal a través de un embrión de la misma edad, que muestra la posición de la cavidad pericárdica y el campo cardiogénico. D, Micrografía electrónica de barrido de un embrión de ratón equivalente a 19 días de desarrollo en el ser humano; se observa coalescencia de las células angiogénicas en un tubo cardíaco en forma de herradura (flechas) que se encuentra en la cavidad pericárdica primitiva por debajo de los pliegues neurales craneales (asteriscos).

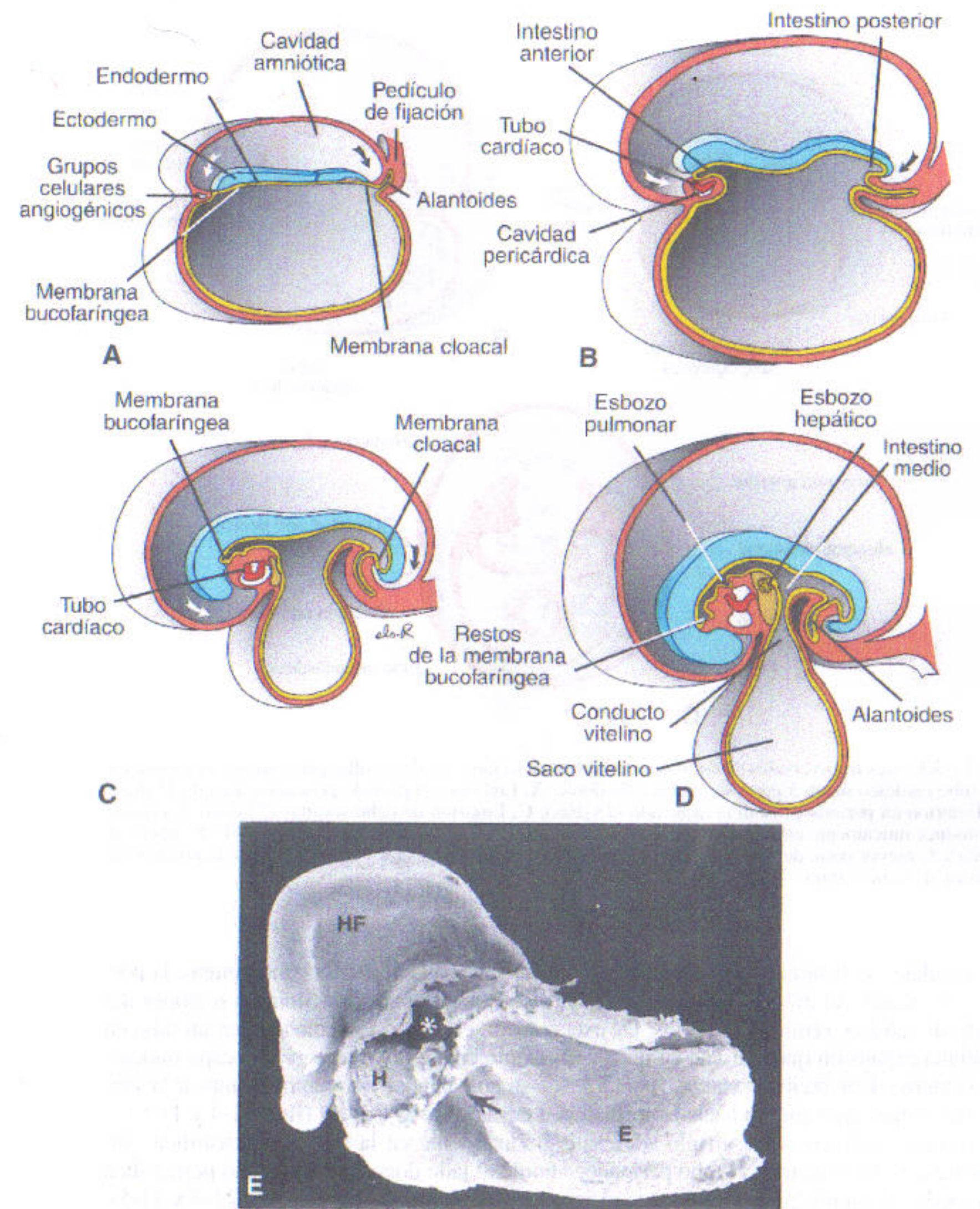


Fig. 11-2. Resultado del crecimiento rápido de las vesículas encefálicas sobre la posición de la cavidad pericárdica y el tubo cardíaco en desarrollo. En una etapa inicial el campo cardiogénico y la cavidad pericárdica están situadas por delante de la membrana bucofaringea. A, Dieciocho días. B, Veinte días. C, Veintiún días. D, Veintidós días. E, Micrografía electrónica de barrido de un embrión de ratón en un estado similar al que se muestra en C. Se han removido el amnios, el saco vitelino, y la mitad caudal del embrión. Los pliegues cefálicos (HF) están expandiéndose y comenzando a cubrir el corazón (H) y la cavidad pericárdica (asteriscos). Se muestra la abertura intestinal (flecha) del tubo digestivo en la faringe primitiva y el endodermo (E) de la región abierta del tubo digestivo.

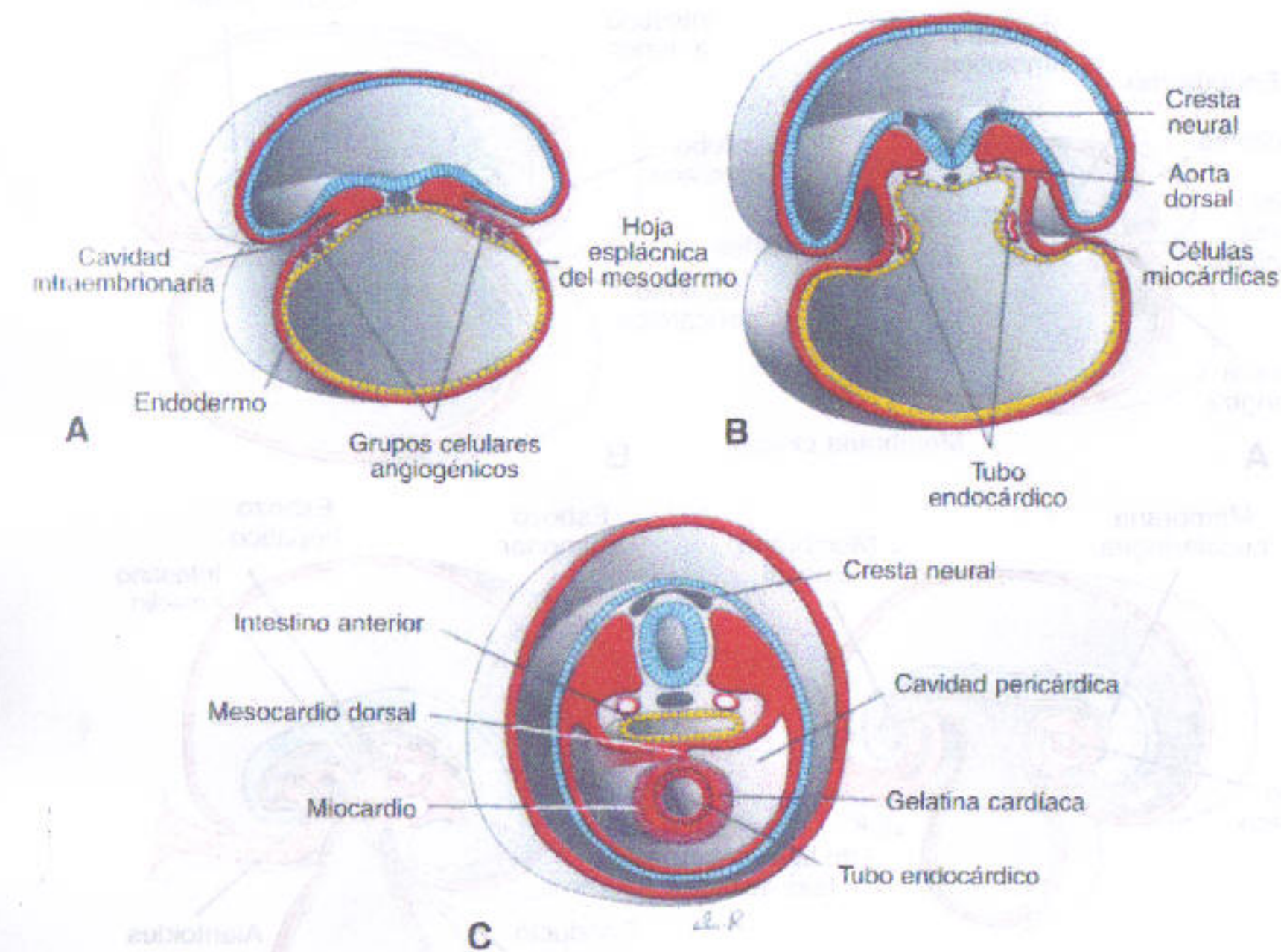


Fig. 11-3. Cortes transversales de embriones en diferentes etapas de desarrollo, para mostrar la formación del tubo cardíaco único a partir del primordio doble. **A.** Embrión en período presomita inicial (17 días). **B.** Embrión en período presomita avanzado (18 días). **C.** Embrión de ocho somitas (22 días). La fusión se produce únicamente en la región caudal del tubo en forma de herradura (véase fig. 11-4). El tracto de salida y la mayor parte de la región ventricular se forman por expansión y crecimiento de la porción semilunar de la herradura.

nes caudales se fusionan, excepto en los extremos más caudales. Al mismo tiempo, la porción semilunar del área en forma de herradura se expande para constituir las regiones del tracto de salida y ventricular futuras. De esta manera, el corazón se convierte en un tubo en continua expansión que consiste en un revestimiento endotelial interno y una capa miocárdica externa. Éste recibe el caudal venoso desde su polo caudal y comienza bombear la sangre del primer arco aórtico hacia la aorta dorsal desde su polo craneal (figs. 11-4 y 11-5).

El tubo cardíaco en desarrollo sobresale gradualmente en la cavidad pericárdica. Sin embargo, en un principio, el tubo permanece unido al lado dorsal de la cavidad pericárdica por medio de un pliegue de tejido mesodérmico, el **mesocardio dorsal** (figs. 11-3 y 11-5). Nunca se forma mesocardio ventral. Durante el desarrollo ulterior también desaparece el mesocardio dorsal y se crea un **seno pericárdico transverso** que conecta ambos lados de la cavidad pericárdica. Ahora el corazón se halla suspendido en la cavidad por los vasos sanguíneos, en sus polos craneal y caudal (fig. 11-5).

En tanto ocurren estos fenómenos, el miocardio se va engrosando y secreta una gruesa capa de matriz extracelular, rica en ácido hialurónico, que lo separa del endotelio (figs. 11-3 y 11-5). Además, las células mesoteliales de la región del seno venoso emigran sobre

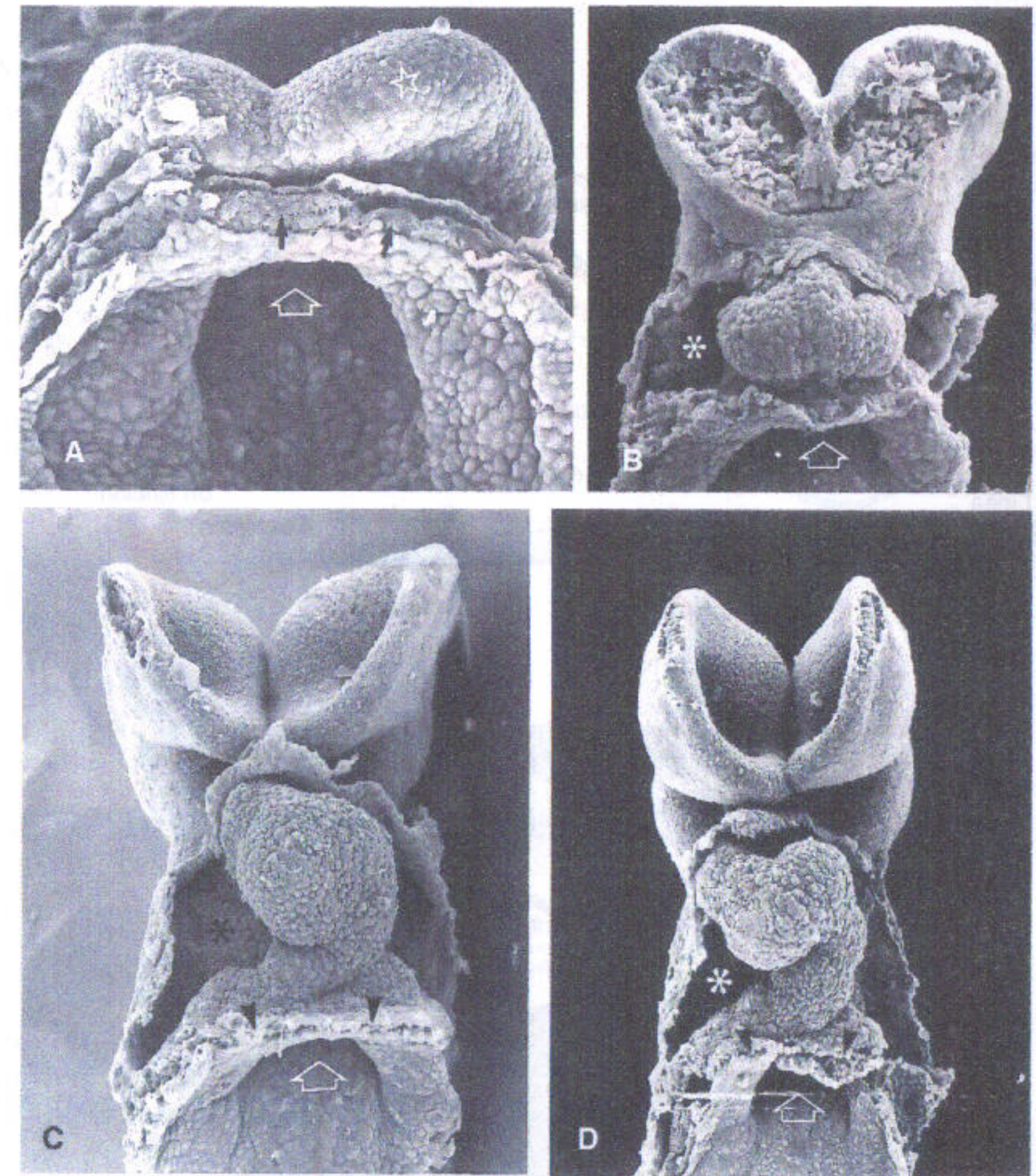


Fig. 11-4. Formación del tubo cardíaco a los 19, 20, 21 y 22 días, tal como se ve en micrografías electrónicas de barrido de embriones de ratón en periodos equivalentes del desarrollo humano. **A.** El tubo cardíaco (flechas) tiene forma de herradura y se encuentra en la cavidad pericárdica por debajo de los pliegues neurales (estrellas). **B.** La porción semilunar de la herradura se expande para formar las regiones ventricular y del tracto de salida, en tanto que el plegamiento lateral aproxima los polos caudales (venosos) de la herradura (véase fig. 11-3). **C.** Las regiones caudales comienzan a fusionarse. **D.** La fusión de las regiones caudales se completó y los polos caudales quedan incluidos en el **septum transversum** (puntas de flecha). También ha comenzado la formación de las asas cardíacas. Asterisco, cavidad pericárdica; flecha grande, portal intestinal anterior.

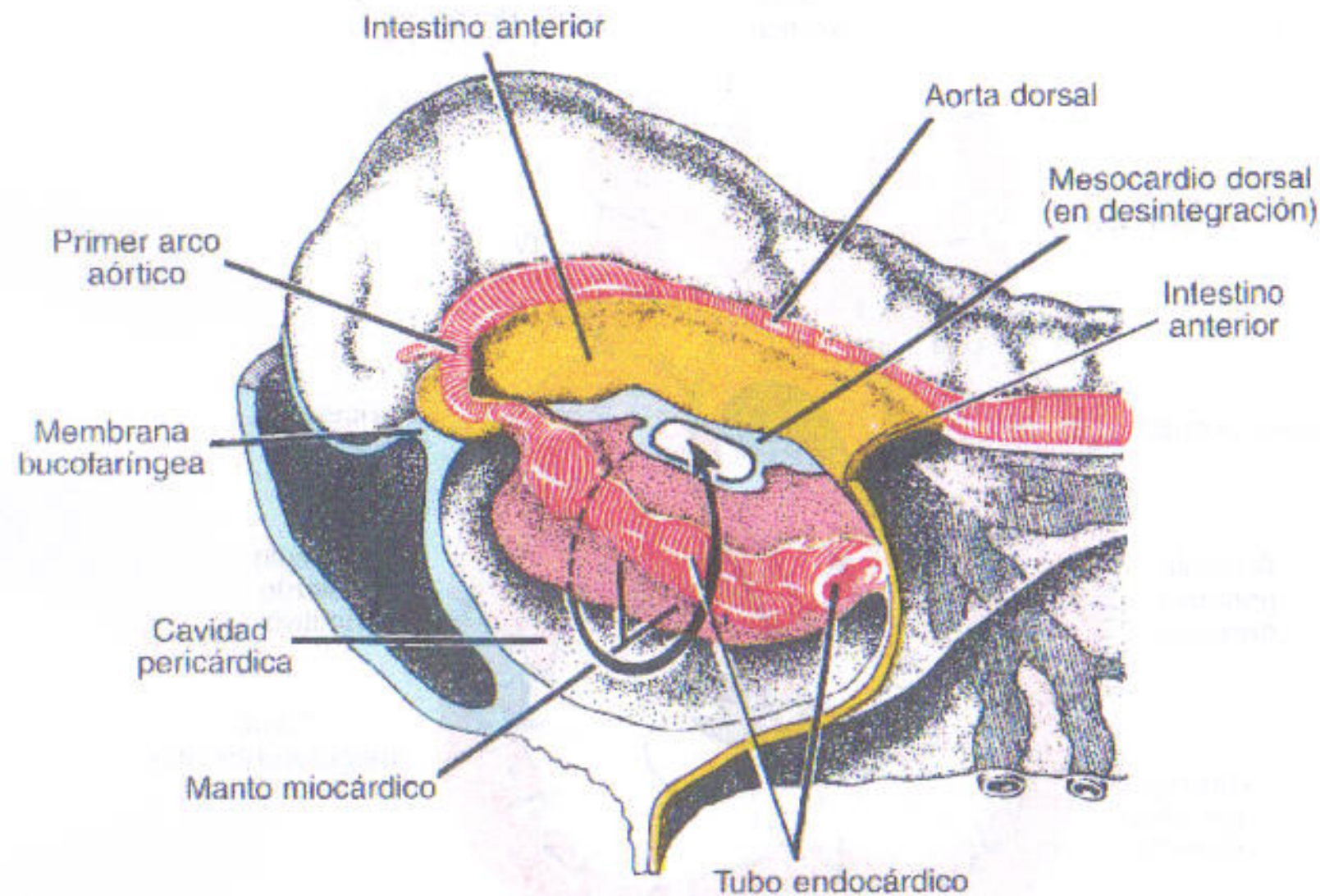


Fig. 11-5. Extremo cefálico de un embrión en período somita inicial. El tubo endocárdico en desarrollo y la capa que lo reviste sobresalen hacia la cavidad pericárdica. El mesocardio dorsal se está desintegrando.

el corazón para formar el **epicardio**. De este modo, el tubo cardíaco consiste en tres capas: a) **endocardio**, que forma el revestimiento endotelial interno del corazón; b) **miocardio**, que constituye la pared muscular, y c) **epicardio** o **pericardio visceral**, que cubre el exterior del tubo. Esta capa externa es necesaria para la formación de las arterias coronarias, incluidos sus revestimientos endoteliales y músculo liso.

Formación del asa cardíaca

El tubo cardíaco continúa alargándose y comienza a doblarse a los 23 días. La porción cefálica del tubo se pliega en dirección ventral y caudal y hacia la derecha (fig. 11-6B y C) mientras que la porción auricular (caudal) lo hace en dirección dorsocraneal y hacia la izquierda (figs. 11-6 y 11-7A). Este plegamiento, que se puede deber a cambios de la morfología celular, forma el **asa cardíaca**, y se completa a los 28 días.

Mientras el asa cardíaca se está formando, se advierten expansiones locales en toda la longitud del tubo. La **porción auricular**, que en un principio es una estructura par situada fuera de la cavidad pericárdica, forma una aurícula común y se incorpora a la cavidad pericárdica (fig. 11-7A). La **unión auriculoventricular** sigue siendo angosta y forma el **canal auriculoventricular**, el cual conecta la aurícula común con el ventrículo embrionario primitivo (fig. 11-8). El **bulbo cardíaco** es estrecho, excepto en su tercio proximal. Esta región formará la **porción trabeculada del ventrículo derecho** (figs. 11-7B y 11-8). La porción media, denominada como **arterial**, formará los infundíbulos (tractos de salida) de los ventrículos. La parte distal del bulbo, el **tronco arterioso**, originará las raíces y la porción

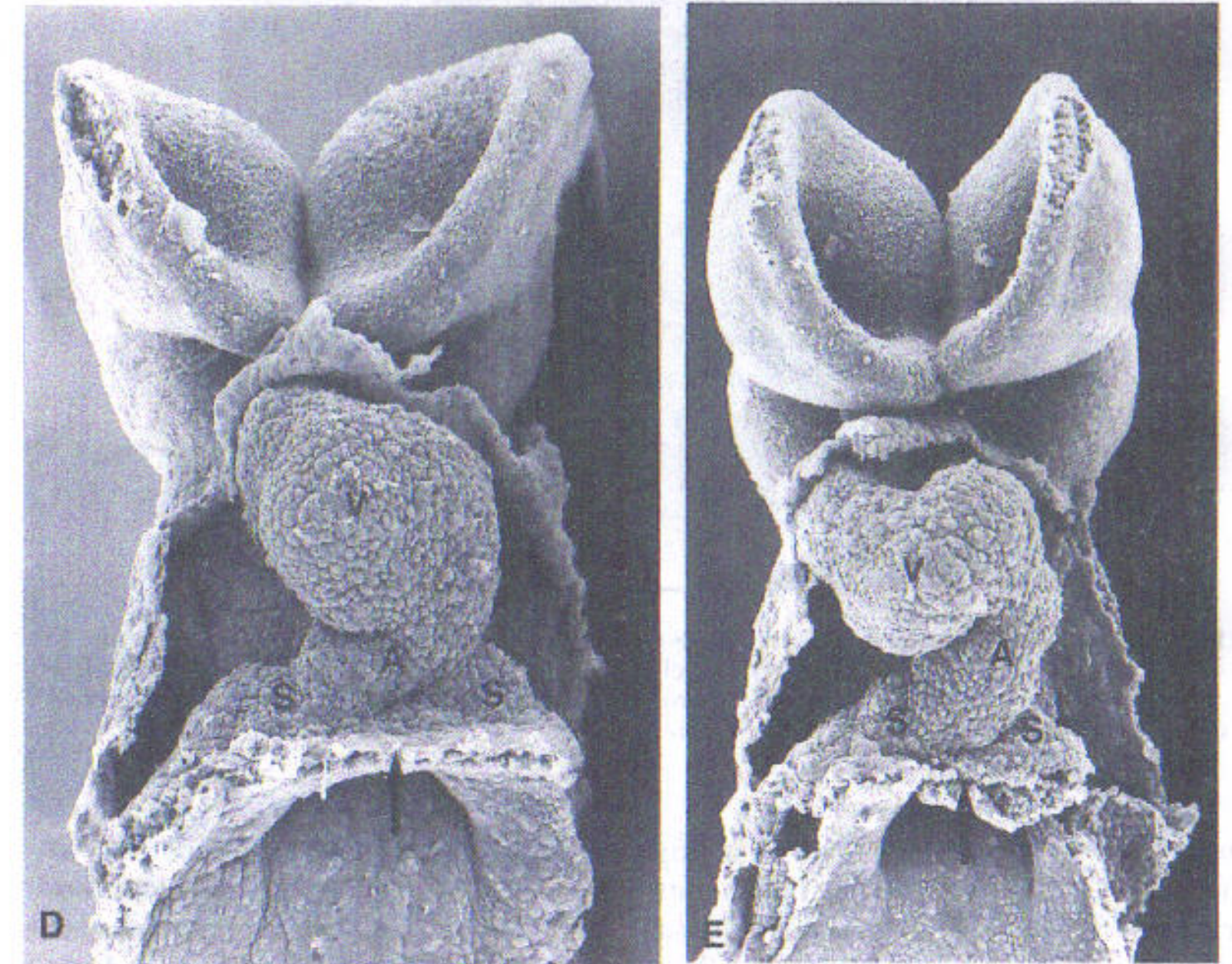
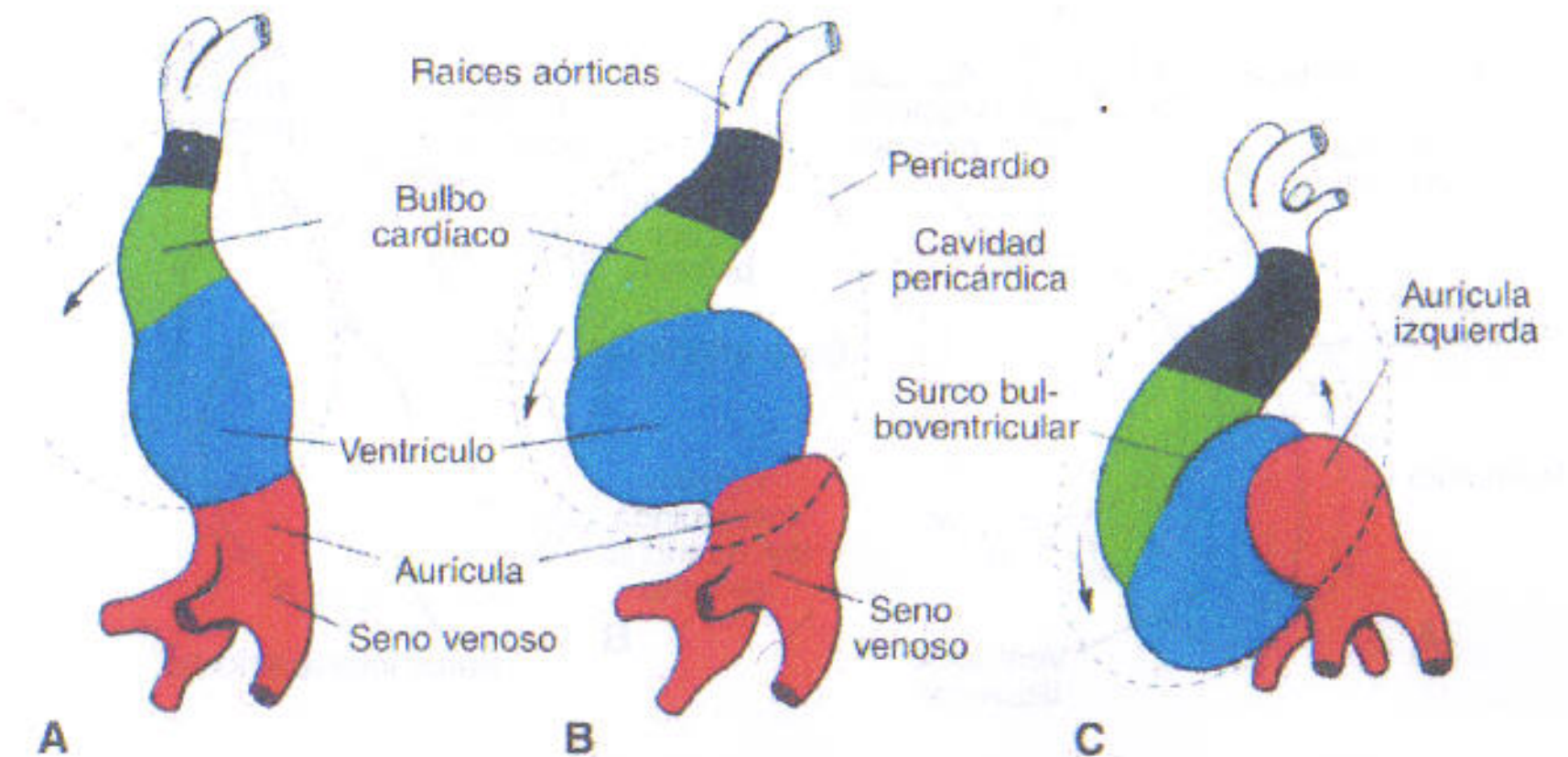


Fig. 11-6. Formación del asa cardíaca. A. 22 días. B. 23 días. C. 24 días. La línea entrecortada indica el pericardio. D y E. Micrografías electrónicas de barrido de embriones de ratón que muestran vistas frontales del proceso ilustrado en los diagramas. En un comienzo el tubo cardíaco es corto y relativamente recto (D) pero a medida que se va alargando se dobla (forma un asa) y lleva la región auricular en dirección craneal y dorsal hacia la región ventricular (E). El tubo está organizado en segmentos, ilustrados por diferentes colores, desde la región del tracto de salida hacia el ventrículo derecho, el ventrículo izquierdo y la región auricular. Estos segmentos representan un eje craneocaudal que parece estar regulado por la expresión de los genes de caja homeótica. A, aurícula primitiva; flecha, septum transversum; S, seno venoso, y V, ventrículo.

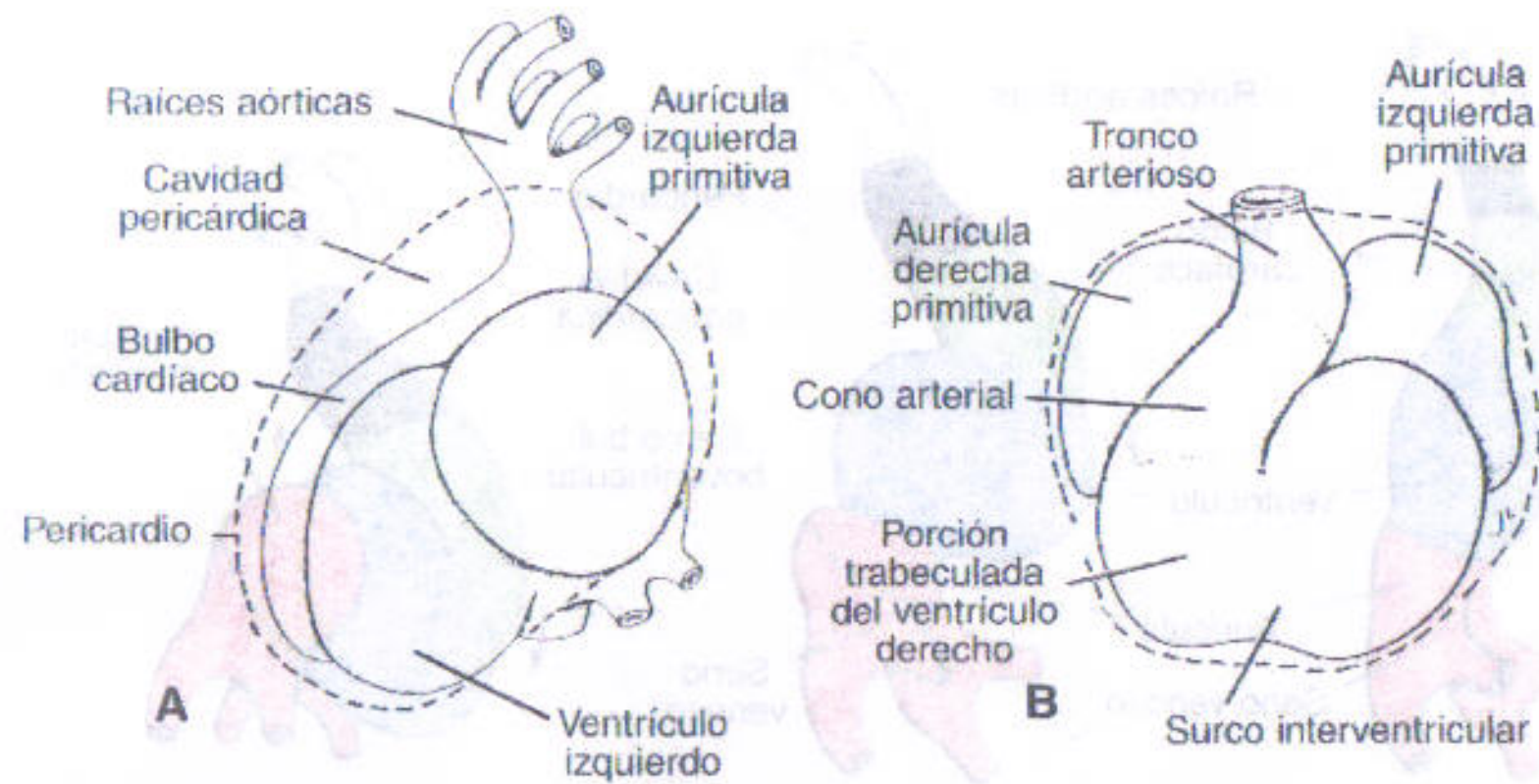


Fig. 11-7. Corazón de un embrión de 5 mm (28 días). **A.** Visto del lado izquierdo. **B.** Visto de frente. El bulbo cardíaco está dividido en el tronco arterioso, el cono arterial y la porción trabeculada del ventrículo derecho. Línea interrumpida, pericardio. **C.** Micrografía electrónica de barrido del corazón de un embrión de ratón en el mismo período, en una vista similar a **B.**

proximal de la aorta y la arteria pulmonar (fig. 11-8). Del mismo modo, la unión entre el ventrículo y el bulbo cardíaco, que por su parte exterior está señalada por el **surco bulboventricular** (fig. 11-6C), sigue siendo angosta y se denomina **agujero interventricular primario** (fig. 11-8). Así, el tubo cardíaco está organizado por regiones a lo largo de su eje craneocaudal, desde el troncocono se llega al ventrículo derecho, al ventrículo izquierdo y a la región auricular, respectivamente (fig. 11-6A-C). La evidencia sugiere que la organización de estos segmentos está regulada por genes de caja homeótica de un modo similar al que existe para el eje craneocaudal del embrión (véase cap. 5). Hacia el final de la formación del asa, el tubo cardíaco de paredes lisas comienza a formar trabéculas primitivas en dos zonas perfectamente definidas, proximal y distal al **agujero interventricular primario** (fig. 11-8). El bulbo conserva por el momento sus paredes lisas. El ventrículo primiti-

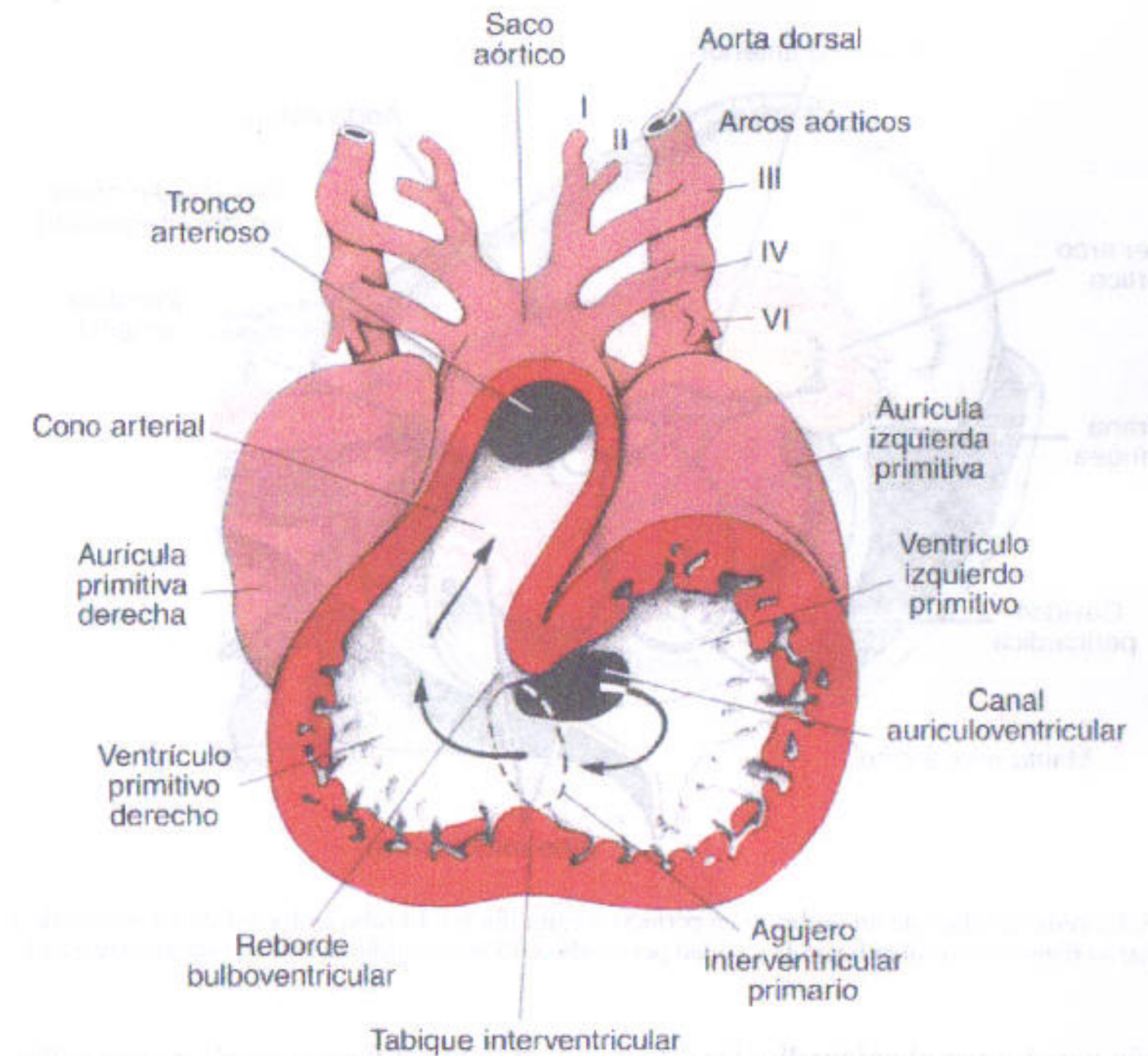


Fig. 11-8. Corte frontal del corazón de un embrión de 30 días, que muestra el agujero interventricular primario y la desembocadura de la aurícula en el ventrículo izquierdo primitivo. Obsérvese el reborde bulboventricular. Las flechas indican la dirección de la corriente sanguínea.

vo, que por entonces es una estructura trabeculada, recibe el nombre de **ventrículo izquierdo primitivo**. De la misma manera, el tercio proximal trabeculado del bulbo cardíaco puede denominarse **ventrículo derecho primitivo** (fig. 11-8).

La porción troncoconal del tubo cardíaco, situado en un principio del lado derecho de la cavidad pericárdica, se desplaza gradualmente hacia una posición más medial. Este cambio de posición es el resultado de la formación de dos dilataciones transversales de la aurícula, que sobresalen a cada lado del bulbo cardíaco (figs. 11-7B y 11-8).

Regulación molecular del desarrollo cardíaco

La regulación del desarrollo cardíaco a nivel molecular está comenzando a ser dilucidada. El factor de transcripción *Nkx2-5* (también llamado *CSX*), que especifica el campo cardiogénico, es importante para el tabicamiento y desarrollo del sistema de conducción. El gen contiene un homeodominio y es un homólogo del gen *tinman*, que controla el desarrollo del corazón en *Drosophila*. *TBX5* es otro factor de transcripción que contiene una región que se une al DNA conocida como la caja T. Éste participa en el tabicamiento y se ex-

presa más tarde que *Nkx2-5*. Además de estos genes, el gen **morfogenético del hueso 2** (*BMP-2*), un miembro de la familia de factores de crecimiento de **TGF- β** , es expresado en el endodermo que está por debajo del mesodermo cardíaco; éste probablemente induce y mantiene la expresión de *Nkx2-5* para establecer el campo cardiogénico. Los genes **Wnt**, expresados en la región cardíaca, parecen participar en la restricción del potencial cardíaco del campo cardiogénico.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Anomalías de la formación del asa cardíaca

La **dextrocardia**, o sea la ubicación del corazón sobre el lado derecho del tórax en vez del izquierdo, es provocada porque se forma el asa cardíaca hacia la izquierda en lugar de la derecha. La dextrocardia puede coincidir con el **situs inversus**, que es una inversión completa de la asimetría en todos los órganos. El situs inversus, que se produce en 1/7.000 individuos, generalmente tiene una fisiología normal, a pesar de que existe un leve riesgo de defectos cardíacos. Otros casos, en los que el lado predominante anormal es azaroso, de modo tal que algunos órganos están invertidos y otros no, se conocen como **heterotaxia** y se clasifican como **secuencias de lateralidad**. Al parecer, en éstos hay un predominio de la bilateralidad de lado izquierdo o derecho. El bazo refleja las diferencias; aquellos con bilateralidad de lado izquierdo tienen poliesplenia, aquellos con bilateralidad de lado derecho tienen asplenia o bazo hipoplásico. Los pacientes con secuencias de lateralidad tienen además una incidencia incrementada de otras malformaciones, especialmente defectos cardíacos. Los genes reguladores del lado predominante anormal son expresados durante la gastrulación (véase cap. 4).

Desarrollo del seno venoso

Hacia mediados de la cuarta semana el **seno venoso** recibe sangre venosa de las **prolongaciones derecha e izquierda** (fig. 11-9A). Cada prolongación recibe sangre de tres venas importantes: a) la **vena vitelina u onfalomesentérica**; b) la **vena umbilical**, y c) la **vena cardinal común**. Al principio la comunicación entre el seno y la aurícula es amplia; sin embargo, poco después la entrada del seno se desplaza hacia la derecha (fig. 11-9B). Esto se debe fundamentalmente a los shunts sanguíneos de izquierda a derecha que tienen lugar en el sistema venoso durante la cuarta y quinta semanas de desarrollo.

Al obliterarse la vena umbilical derecha y la vena onfalomesentérica izquierda durante la quinta semana de desarrollo, la prolongación izquierda del seno pierde importancia rápidamente (fig. 11-9B). Cuando queda obliterada la vena cardinal común izquierda, a las 10 semanas, todo cuanto queda de la prolongación izquierda del seno es la **vena oblicua de la aurícula izquierda** y el **seno coronario** (fig. 11-10).

Como consecuencia de los shunts sanguíneos de izquierda a derecha, la prolongación derecha del seno y las venas aumentan considerablemente de calibre. La prolongación derecha, que representa entonces la única comunicación entre el seno venoso y la aurícula originales, se incorpora a la aurícula derecha para formar la pared lisa de ésta (figs. 11-11). Su desembocadura, el **orificio sinoauricular**, está limitado de cada lado por un pliegue valvu-

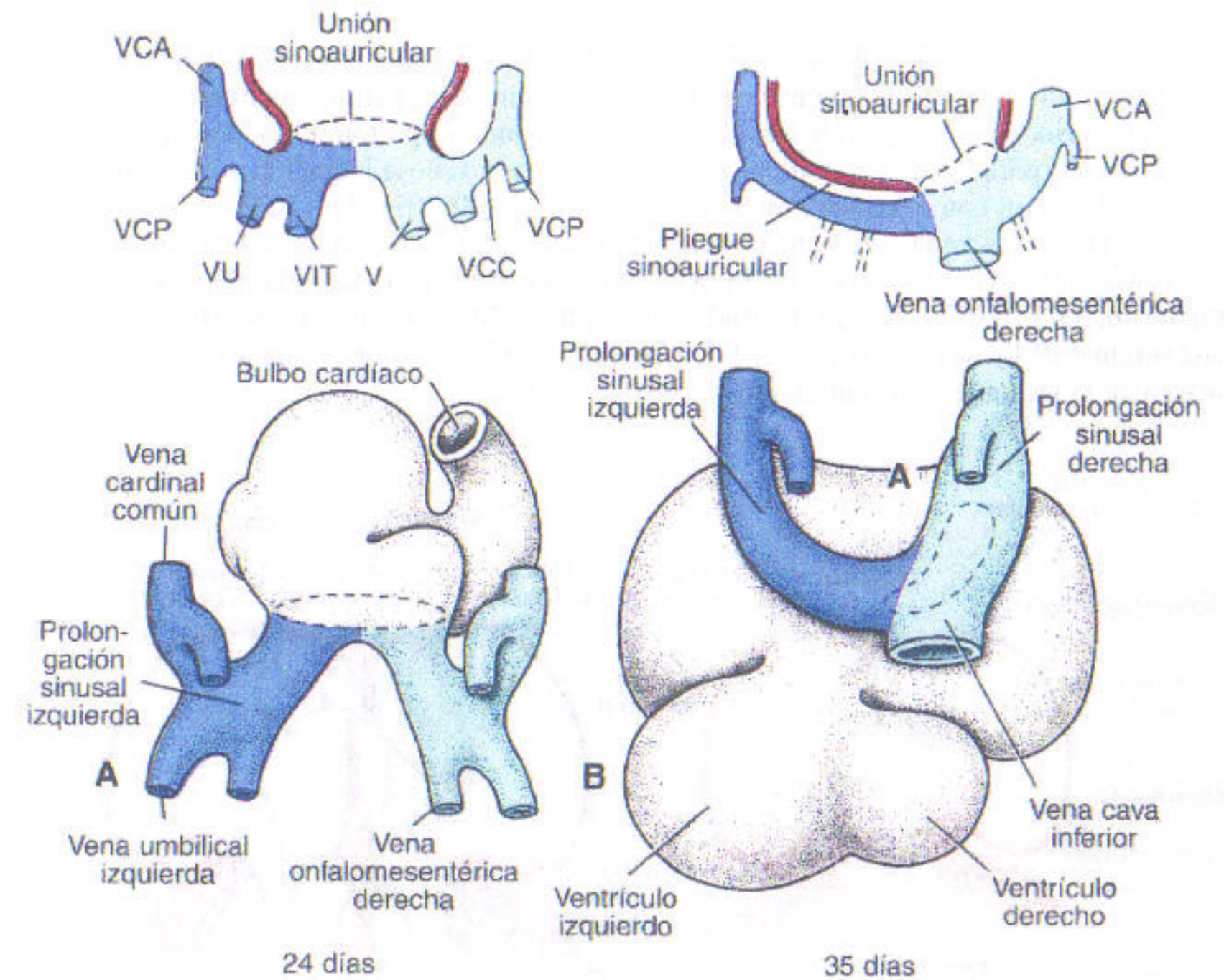


Fig. 11-9. Dos etapas del desarrollo del seno venoso, a los 24 días (A) y los 35 días (B) aproximadamente, visto desde la cara dorsal. La **línea interrumpida** indica la desembocadura del seno venoso en la cavidad auricular. Cada dibujo se acompaña de un esquema que muestra en corte transversal las grandes venas y su relación con la cavidad auricular. VCA, vena cardinal anterior; VCP, vena cardinal posterior; VCC, vena cardinal común; VU, vena umbilical; VIT, venas vitelinas u onfalomesentéricas (véase también fig. 11-40).

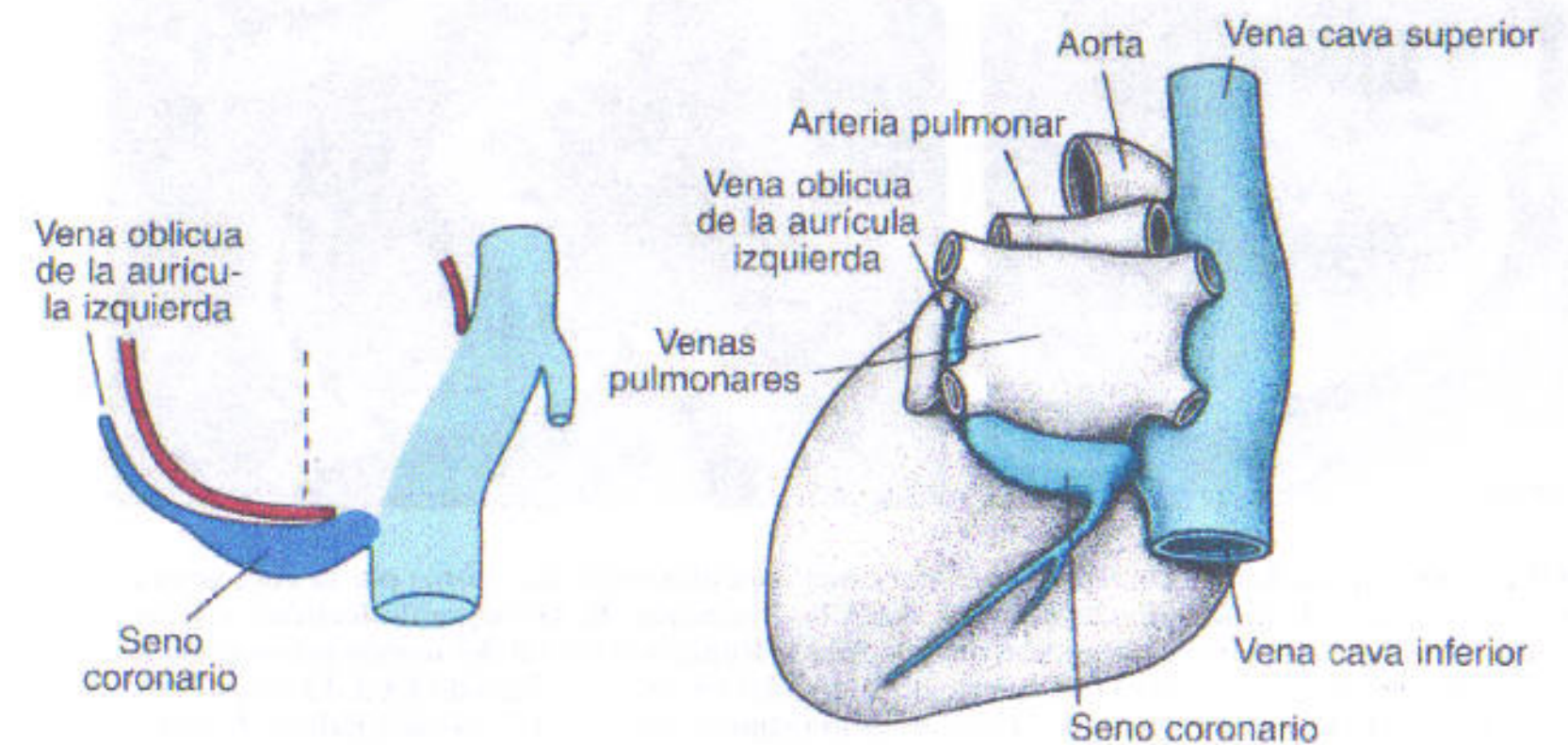


Fig. 11-10. Período final del desarrollo del seno venoso y las grandes venas.

lar, las válvulas venosas derecha e izquierda (fig. 11-11A). En dirección dorsocraneal estas válvulas se fusionan y forman una prominencia denominada **septum spurium** (fig. 11-11A). En un principio las válvulas son grandes, pero cuando la prolongación derecha del seno queda incorporada a la pared de la aurícula, la válvula venosa izquierda y el septum spurium se fusionan con el tabique interauricular en desarrollo (fig. 11-11C). La porción superior de la válvula venosa derecha desaparece por completo. La porción inferior se desarrolla en dos partes: a) la **válvula de la vena cava inferior** y b) la **válvula del seno coronario** (fig. 11-11C). La **cresta terminal** forma la línea divisoria entre la porción trabeculada original de la aurícula derecha y la porción de pared lisa (**sinus venarum**) que tiene origen en la prolongación sinusal derecha (fig. 11-11C).

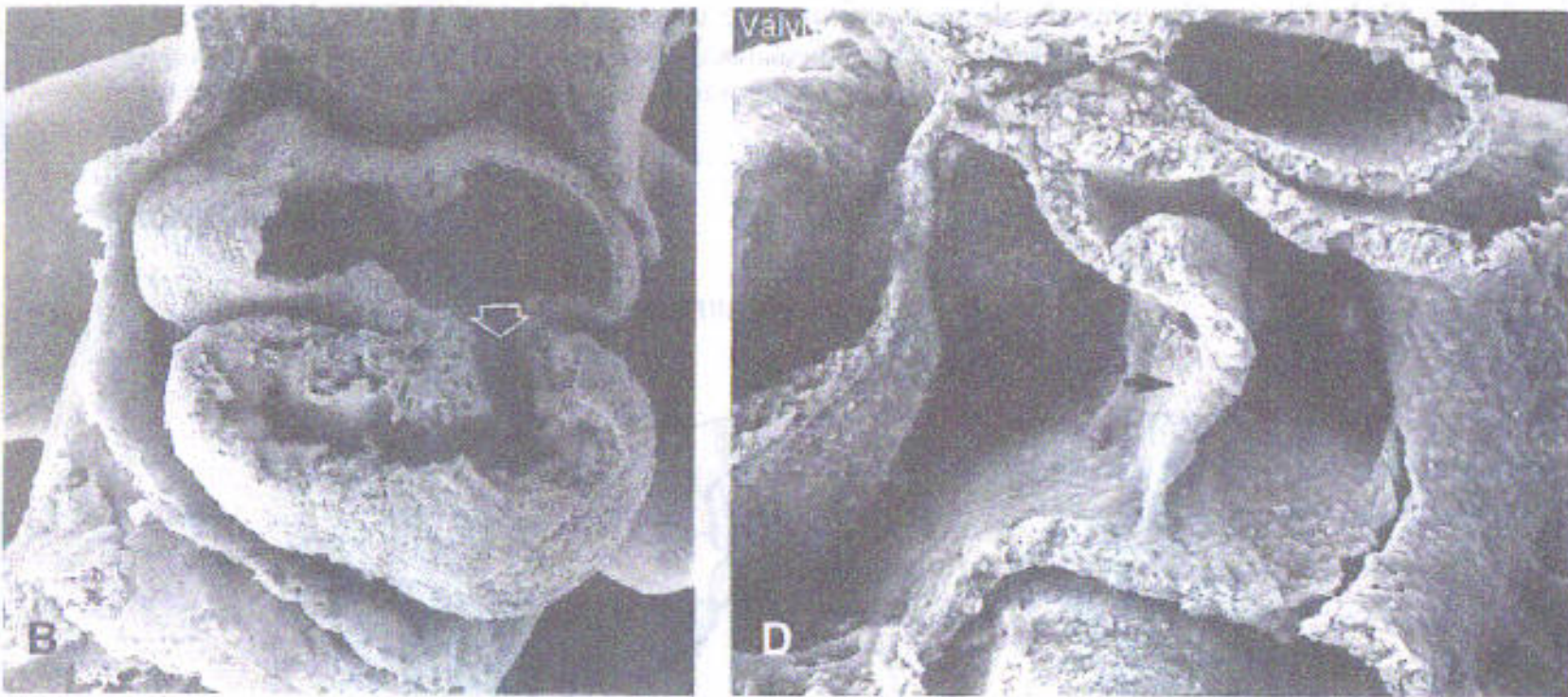
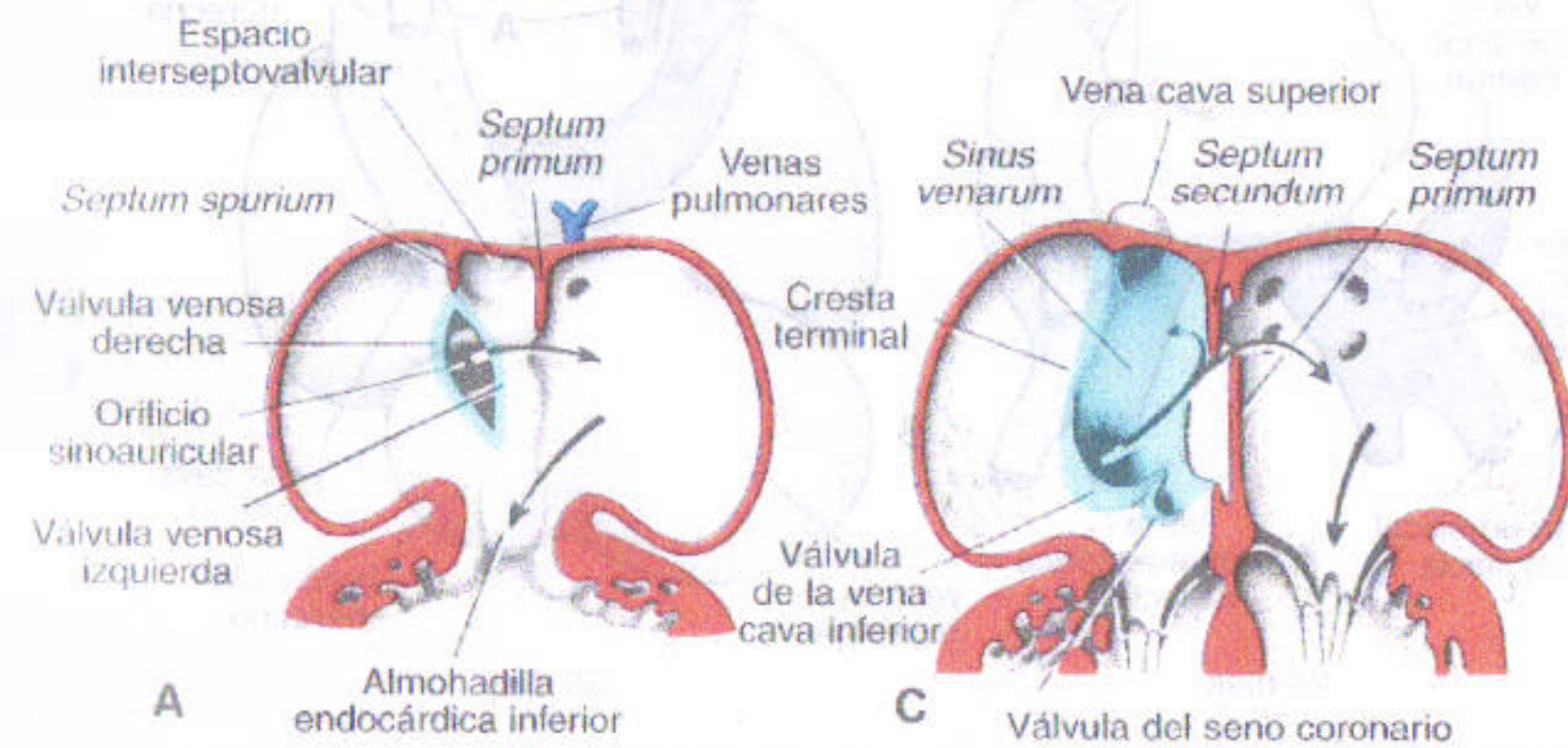


Fig. 11-11. Cortes coronales del corazón a nivel del canal auriculoventricular, vistos por su cara ventral para mostrar el desarrollo de las válvulas venosas. A. A las 5 semanas. B. Micrografía electrónica de barrido de un corazón de ratón en etapa similar, que muestra la formación inicial del **septum primum**; no se aprecia el **septum spurium**. Nótese el canal auriculoventricular (flecha). C. Período fetal. El **sinus venarum** (azul) tiene paredes lisas y deriva de la prolongación sinusal derecha. Las flechas indican la dirección del flujo sanguíneo. D. Vista con gran aumento del tabique interauricular (flecha) de un embrión de ratón en período similar a C. No se aprecia el agujero oval.

Formación de los tabiques cardíacos

Los principales tabiques del corazón se forman entre el vigesimoséptimo y el trigésimo séptimo días de desarrollo, cuando el embrión aumenta de longitud desde 5 mm hasta 16 a 17 mm, aproximadamente. Un mecanismo de formación del tabique incluye a dos masas de tejido de crecimiento activo que se aproximan entre sí hasta fusionarse, lo cual divide el interior en dos canales separados (fig. 11-12A y B). Este tabique puede formarse también por el crecimiento activo de una masa de tejido única que continúa su expansión hasta alcanzar el lado opuesto de la cavidad (fig. 11-12C). La formación de estas masas de tejido depende de la síntesis y el depósito de matrices extracelulares y de la proliferación celular. Las masas se denominan **almohadillas endocárdicas** y se forman en las regiones **auriculoventricular** y **trancoconal**. En estos sitios contribuyen a la formación de los **tabiques interauricular e interventricular (porción membranosa)**, los **canales auriculoventriculares**, y los **canales aórtico y pulmonar**.

Otra manera de formación de tabiques no involucra a las almohadillas endocárdicas. Por ejemplo, cuando deja de crecer una banda angosta de tejido de la pared de la aurícula o del ventrículo, en tanto que las regiones que se encuentran a ambos lados se expanden rápidamente, se forma una cresta angosta entre las dos porciones en crecimiento (fig. 11-12D y E). Al continuar el crecimiento de estas porciones en expansión a ambos lados de esa parte estrecha, las dos paredes se aproximan entre sí y pueden llegar a fusionarse para formar

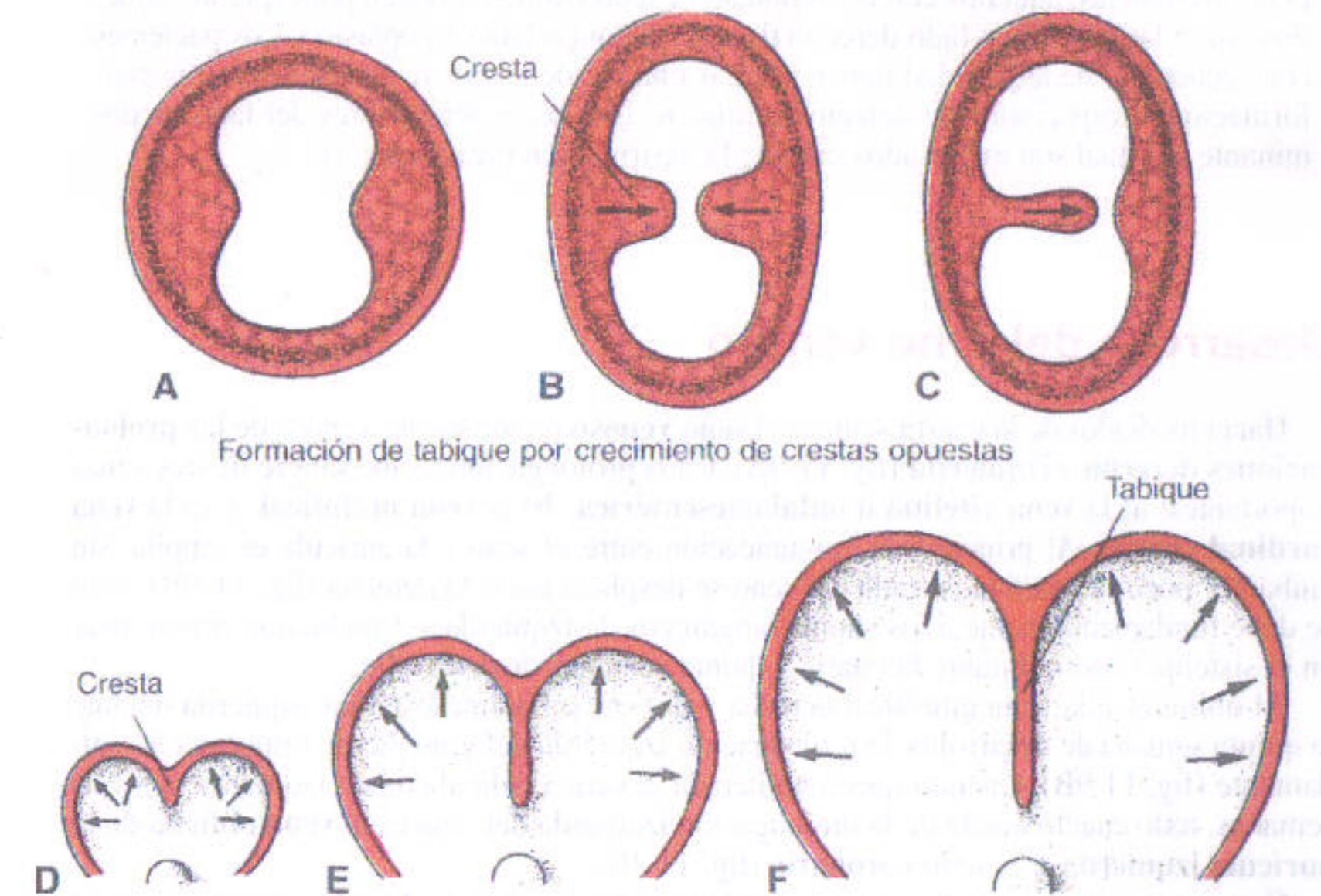


Fig. 11-12. A y B. Formación de tabique por dos crestas de crecimiento activo que se aproximan entre sí hasta que se fusionan. C. Tabique formado por una masa celular única de crecimiento activo. D-E y F. Formación de tabique por fusión de dos porciones de la pared cardíaca en expansión. Este tipo de tabique nunca separará por completo a las dos cavidades.

un tabique (fig. 11-12F). El tabique no divide por completo la cavidad original sino que deja un estrecho canal de comunicación entre las dos porciones expandidas. Por lo general, los tejidos adyacentes en proliferación contribuyen al cierre secundariamente. Este tipo de tabique divide parcialmente las aurículas y los ventrículos.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Almohadillas endocárdicas y defectos cardíacos

Debido a su localización clave, las anomalías del desarrollo de las almohadillas endocárdicas tienen un papel importante como base de muchas malformaciones cardíacas, como los **defectos de las comunicaciones interauriculares e interventriculares** y los **defectos de los grandes vasos** (p. ej., **transposición de los grandes vasos** y **tetralogía de Fallot**). Dado que la población celular de las almohadillas troncoconales comprende **células de la cresta neural**, y como estas células contribuyen también en gran medida al desarrollo de la cabeza y el cuello, las anomalías en estas células, producidas por agentes teratogénicos o causas genéticas, suelen producir defectos cardíacos y craneofaciales en el mismo individuo.

TABICAMIENTO DE LA AURÍCULA COMÚN

Al final de la cuarta semana desde el techo de la aurícula común crece una cresta falciforme hacia la luz. Esta cresta representa la primera porción del **septum primum** (figs. 11-11A y 11-13A y B). Los dos extremos de este tabique se extienden en dirección de las almohadillas endocárdicas en el canal auriculoventricular. El orificio que se encuentra entre el borde inferior del septum primum y las almohadillas endocárdicas es el **ostium primum** (fig. 11-13A y B). Durante el desarrollo ulterior aparecen prolongaciones de las almohadillas endocárdicas superior e inferior, que siguen el borde del septum primum y ocluyen gradualmente el **ostium primum** (fig. 11-13C y D). Sin embargo, antes de que se complete el cierre, la **muerte celular** produce perforaciones en la porción superior del septum primum, las cuales, al hacer coalescencia, forman el **ostium secundum** asegurando de tal manera el paso del flujo sanguíneo desde la aurícula primitiva derecha hacia la izquierda (fig. 11-13B y D).

Cuando aumenta la cavidad de la aurícula derecha como consecuencia de la incorporación de la prolongación sinusal, aparece un nuevo pliegue semilunar, el **septum secundum** (fig. 11-13C y D). Este nuevo pliegue jamás forma una separación completa de la cavidad auricular (fig. 11-13G). Su segmento anterior se extiende hacia abajo hasta el tabique del canal auriculoventricular. Cuando la válvula venosa izquierda y el septum spurium se fusionan con el lado derecho del septum secundum, el borde cóncavo libre de este último comienza a superponerse al **ostium secundum** (fig. 11-11A y B). El orificio que deja el septum secundum es el **agujero oval** (**foramen ovale**). La parte superior del septum primum desaparece gradualmente y la parte que queda se transforma en la **válvula del agujero oval**. La comunicación entre las dos cavidades auriculares consiste en una hendidura oblicua y alargada (fig. 11-13E-G) por la cual pasa la sangre de la aurícula derecha hacia el lado izquierdo (*flechas* en figs. 11-11B y 11-13E).

Después del nacimiento, cuando se inicia la circulación pulmonar y aumenta la presión en la aurícula izquierda, la válvula del agujero oval queda comprimida contra el septum se-

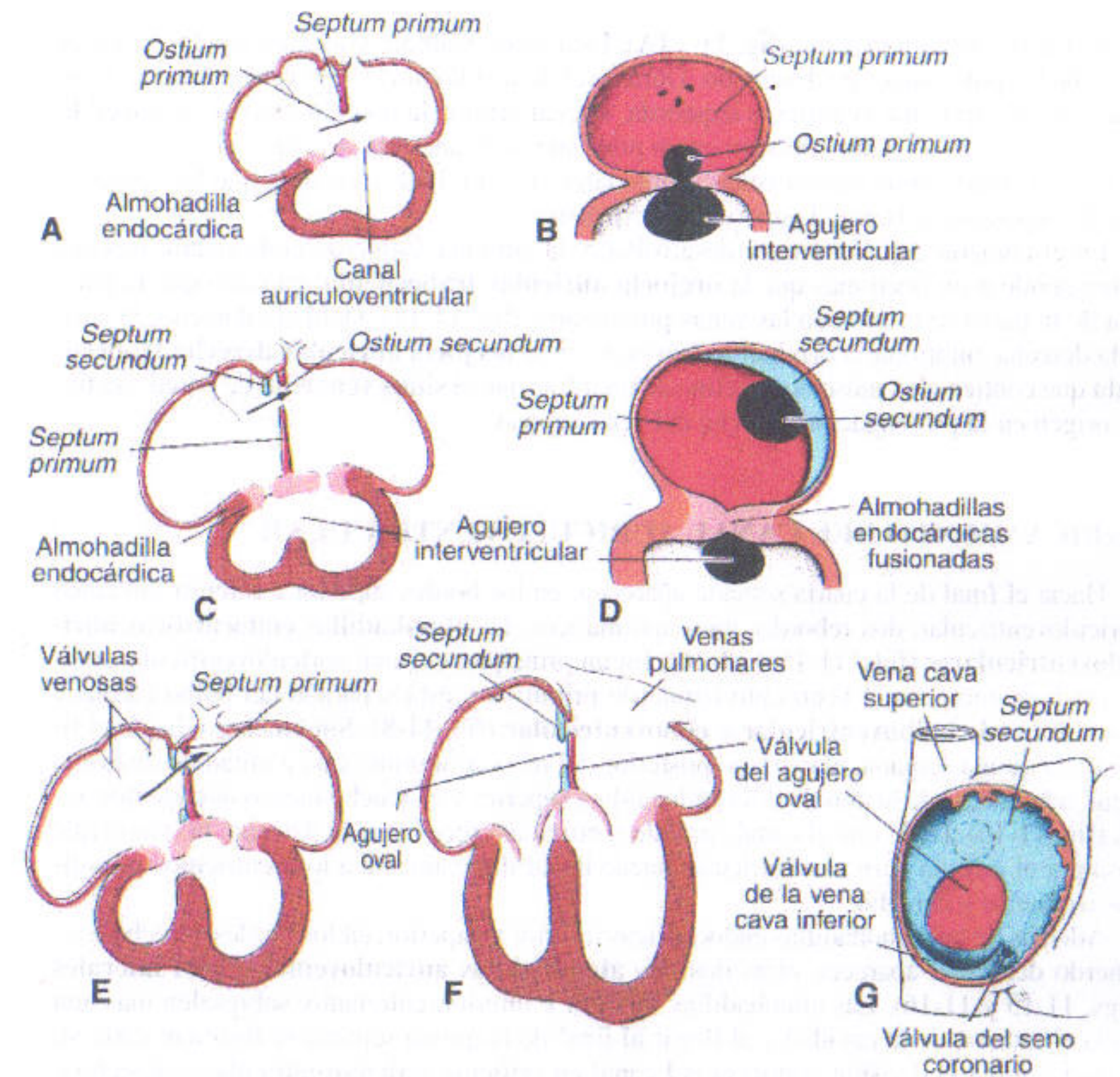


Fig. 11-13. Esquema de los tabiques interauriculares en diversas etapas de desarrollo. A. Treinta días (6 mm). B. La misma edad que en A, pero visto desde la derecha. C. Treinta y tres días (9 mm). D. La misma edad que en C, pero visto desde la derecha. E. Treinta y siete días (14 mm). F. Neonato. G. Tabique interauricular visto desde la derecha, en el mismo período que en F.

cundum y oblitera este agujero, separando la aurícula derecha de la izquierda. En un 20% de los casos, aproximadamente, la fusión del septum primum y el septum secundum es incompleta, y queda una hendidura oblicua y angosta entre las dos aurículas. Este estado se denomina del agujero oval **permeable a una sonda** y no permite el shunt intracardíaco de la sangre.

Diferenciación ulterior de las aurículas

En tanto que la aurícula derecha primitiva aumenta de tamaño con la incorporación de la prolongación sinusal derecha, la aurícula izquierda primitiva también aumenta considerablemente de volumen. En un principio se desarrolla una **vena pulmonar** embrionaria única como una evaginación de la pared posterior de la aurícula izquierda, justamente hacia la

izquierda del septum primum (fig. 11-14A). Esta vena establece conexión con las venas de los esbozos pulmonares en desarrollo. Durante el desarrollo ulterior, la vena pulmonar y sus ramas se incorporan a la aurícula izquierda, lo cual origina la porción extensa de **pared lisa** de la aurícula del adulto. Si bien en un principio en la aurícula izquierda penetra una sola vena, al final entran cuatro venas pulmonares (fig. 11-14B) a medida que las ramas se van incorporando a la pared auricular en expansión.

En el corazón completamente desarrollado, la aurícula izquierda embrionaria original corresponde a un poco más que la **orejuela auricular trabeculada**, en tanto que la parte lisa de la pared se origina en las venas pulmonares (fig. 11-14). Del lado derecho, la aurícula derecha embrionaria original se convierte en la **orejuela auricular derecha trabeculada** que contiene los músculos pectíneos, mientras que el **sinus venarum** de pared lisa tiene origen en la prolongación derecha del seno venoso.

TABICAMIENTO DEL CANAL AURICULOVENTRICULAR

Hacia el final de la cuarta semana aparecen, en los bordes superior e inferior del canal auriculoventricular, dos rebordes mesenquimáticos, las **almohadillas endocárdicas auriculoventriculares** (figs. 11-15 y 11-16). En un principio, el canal auriculoventricular solamente comunica con el ventrículo izquierdo primitivo y está separado del bulbo cardíaco por el **reborde bulboventricular** o **conoventricular** (fig. 11-8). Sin embargo, hacia el final de la quinta semana, el extremo posterior del reborde termina casi a mitad de distancia siguiendo la base de la almohadilla endocárdica superior y es mucho menos notable que antes (fig. 11-16). Dado que el canal auriculoventricular crece hacia la derecha, la sangre que pasa por el orificio auriculoventricular puede llegar directamente a los ventrículos primitivos izquierdo y derecho.

Además de las almohadillas endocárdicas inferior y superior, en los bordes derecho e izquierdo del canal aparecen otras dos, las **almohadillas auriculoventriculares laterales** (figs. 11-15 y 11-16). Las almohadillas superior e inferior, entretanto, sobresalen más aun hacia el interior de la cavidad y al llegar al final de la quinta semana se fusionan entre sí, lo cual origina la división completa del canal en orificios auriculoventriculares derecho e izquierdo (fig. 11-15).

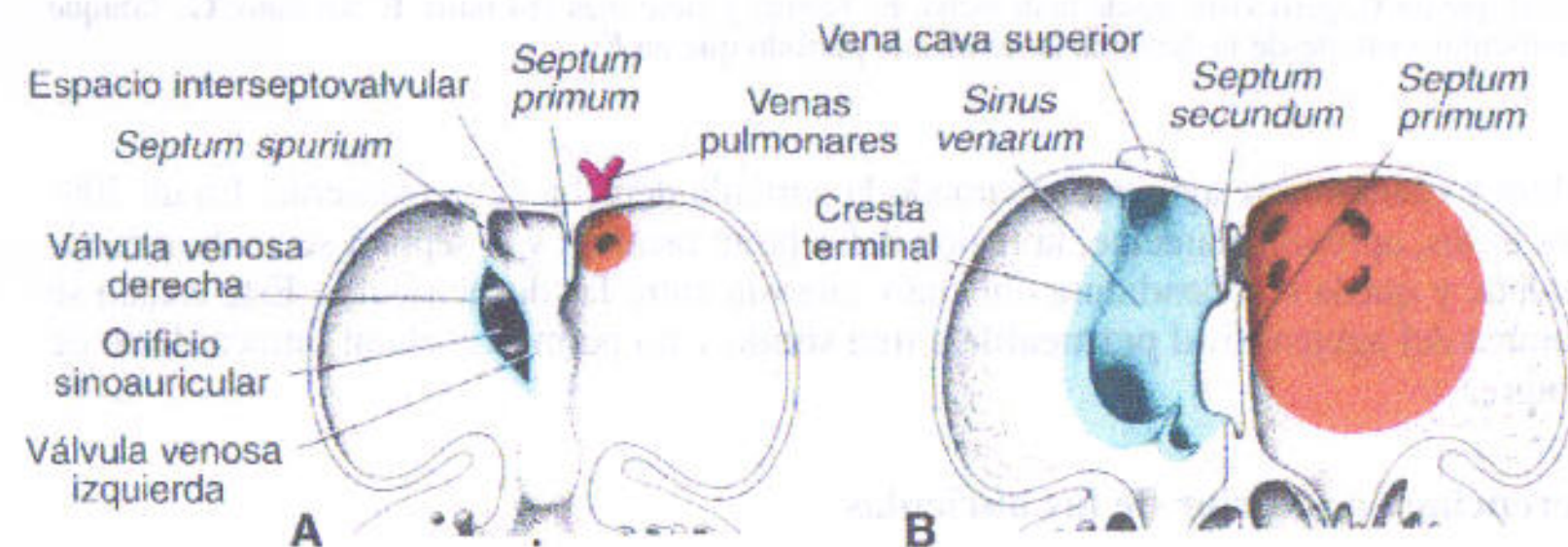


Fig. 11-14. Cortes coronales del corazón que muestran el desarrollo de las porciones de pared lisa de las aurículas derecha e izquierda. Tanto la pared de la prolongación sinusal derecha (*azul*) como las venas pulmonares (*rojo*) se incorporan en el corazón para formar las porciones de pared lisa de las aurículas.

Válvulas auriculoventriculares

Después de la fusión de las almohadillas endocárdicas, cada orificio auriculoventricular está rodeado por proliferaciones localizadas de tejido mesenquimático (fig. 11-17A). Cuando el tejido situado en la superficie ventricular de estas proliferaciones se excava y se adelgaza a causa de la corriente sanguínea, las válvulas neoformadas quedan unidas a la pared ventricular por medio de cordones musculares (fig. 11-17B). Por último, el tejido muscular de los cordones degenera y es reemplazado por tejido conectivo denso. En esta etapa, las válvulas consisten en tejido conectivo cubierto de endocardio y están unidas a trabéculas engrosadas en la pared del ventrículo, los **músculos papilares**, por medio de **cuerdas tendinosas** (fig. 11-17C). De esta manera se forman en el canal auriculoventricular izquierdo dos valvas, que constituyen la **válvula mitral** o **bicúspide**, y tres del lado derecho, las cuales forman la **válvula tricúspide**.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Defectos cardíacos

Las anomalías cardíacas y vasculares se incluyen en una gran categoría de defectos congénitos humanos, estimadas en un 1% entre los niños nacidos vivos. La incidencia entre los nacidos muertos es diez veces más alta. Se estima que el 8% de las malformaciones cardíacas se deben a factores genéticos, el 2% son causadas por agentes ambientales y la mayor parte son provocadas por una compleja interacción entre las influencias genéticas y los agentes ambientales (causas **multifactoriales**). Como ejemplos clásicos de teratógenos cardiovasculares se encuentran la **talidomida** y el **virus de la rubéola**, aunque existen otros como la **isotretinoína (vitamina A)**, el **alcohol**, y muchos otros compuestos. Las enfermedades maternas, como la **diabetes** insulino-dependiente y la **hipertensión**, se han asociado también a la producción de anomalías cardíacas. Las anomalías cromosómicas están asociadas con malformaciones cardíacas, de modo tal que un 6 a un 10% de los recién nacidos con defectos cardíacos tienen una anomalía cromosómica no balanceada. Además, en el 33% de los niños con anomalías cromosómicas existe una cardiopatía congénita, con una incidencia cercana al 100% en niños con trisomía 18. Por último, las malformaciones cardíacas están asociadas con un número de síndromes genéticos, que incluyen anomalías craneofaciales, tales como los síndromes de **Di George**, **Goldenhar** y **Down** (véase cap. 15).

Los genes que regulan el desarrollo cardíaco están comenzando a ser identificados y mapeados, y han comenzado a descubrirse las mutaciones que provocan malformaciones cardíacas. Por ejemplo, las mutaciones en el gen que especifica el corazón **Nkx2-5**, sobre el cromosoma 5q35, producen defectos del tabicamiento auricular (tipo secundum) y en la forma autosómica dominante producen retraso en la conducción auriculoventricular. Las mutaciones en el gen **TBX5** producen el **síndrome de Holt-Oram**, caracterizado por anomalías preaxiales (radial) de la extremidad y defectos del tabique auricular. Pueden producirse también defectos en la porción muscular del tabique interventricular. El síndrome de Holt-Oram es uno de un grupo de los **síndromes corazón-mano** que ejemplifican que los mismos genes pueden participar en múltiples procesos de desarrollo. Por ejemplo, **TBX5** es expresado en los segmentos distales del esbozo de la extremidad y en el primordio del corazón. El síndrome de Holt-Oram se hereda en forma autosómica dominante, con una frecuencia de 1/100.000 nacidos vivos.

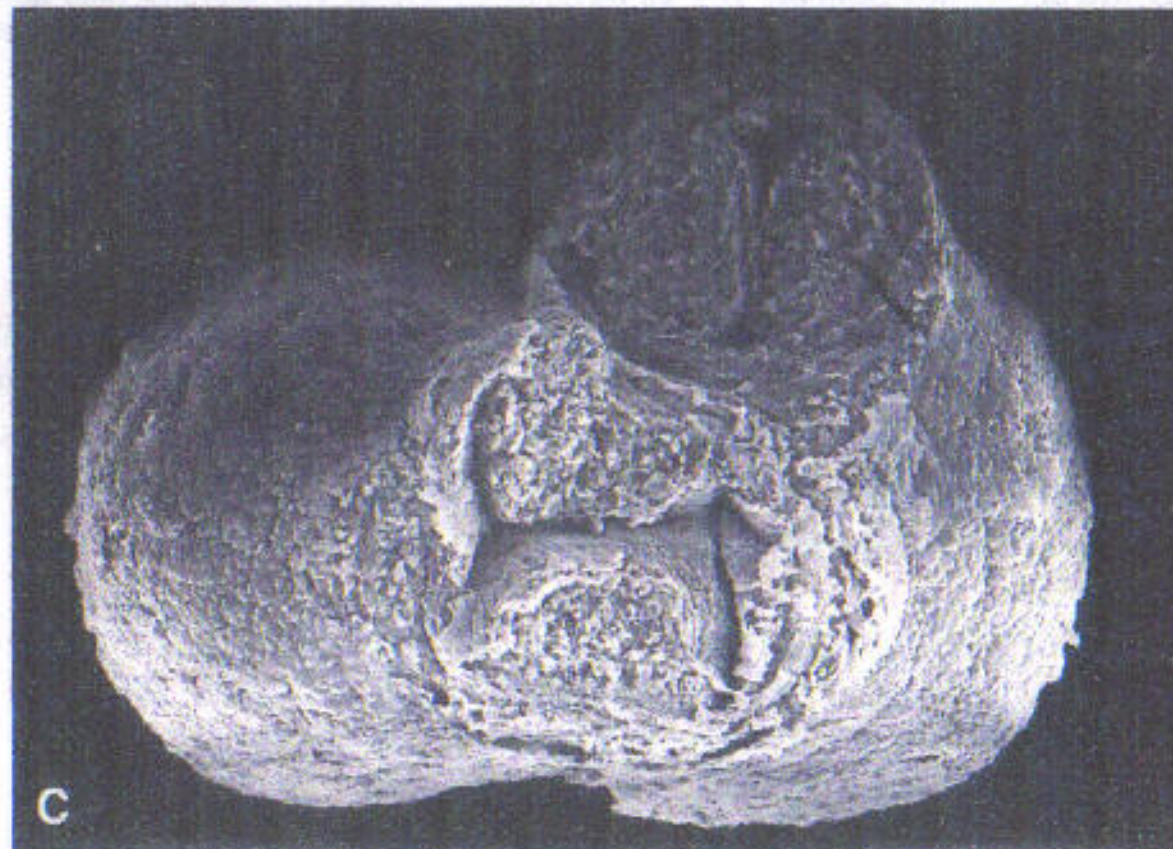
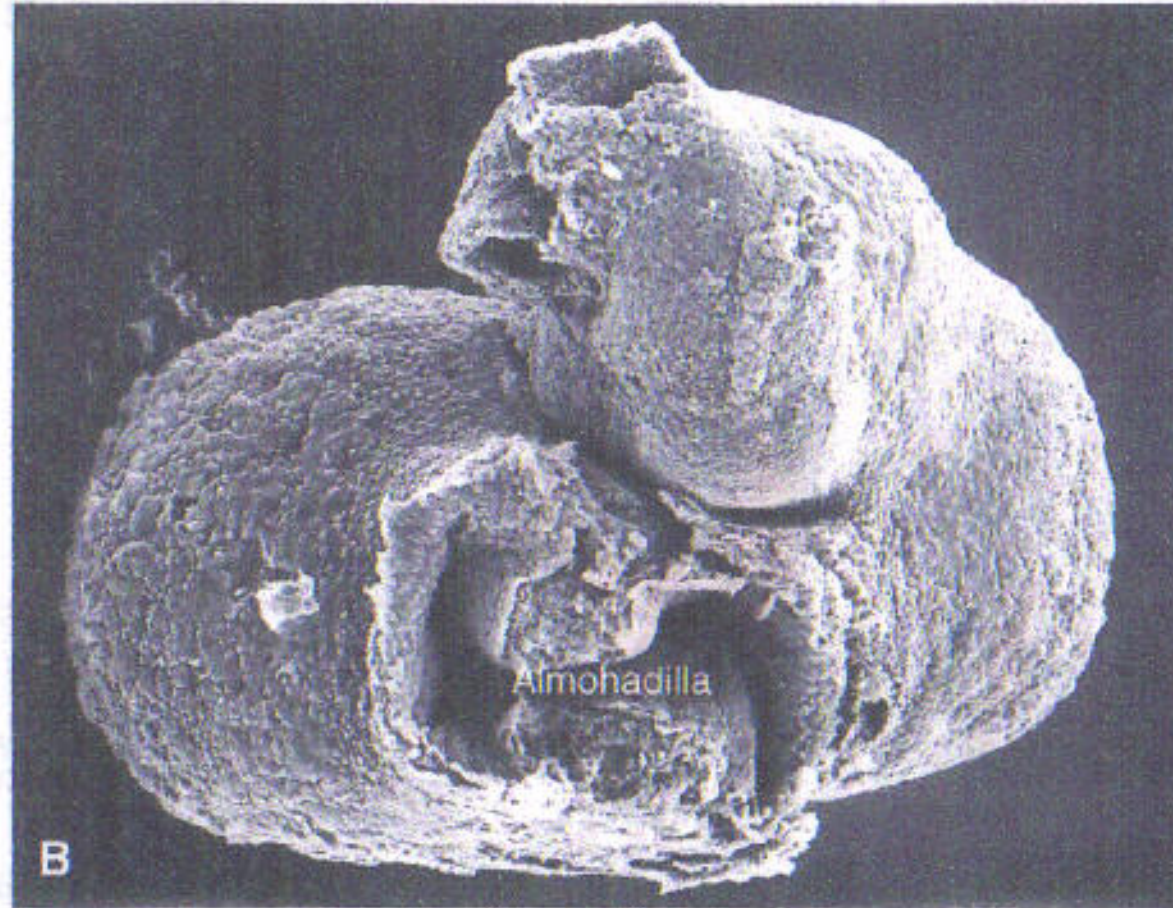
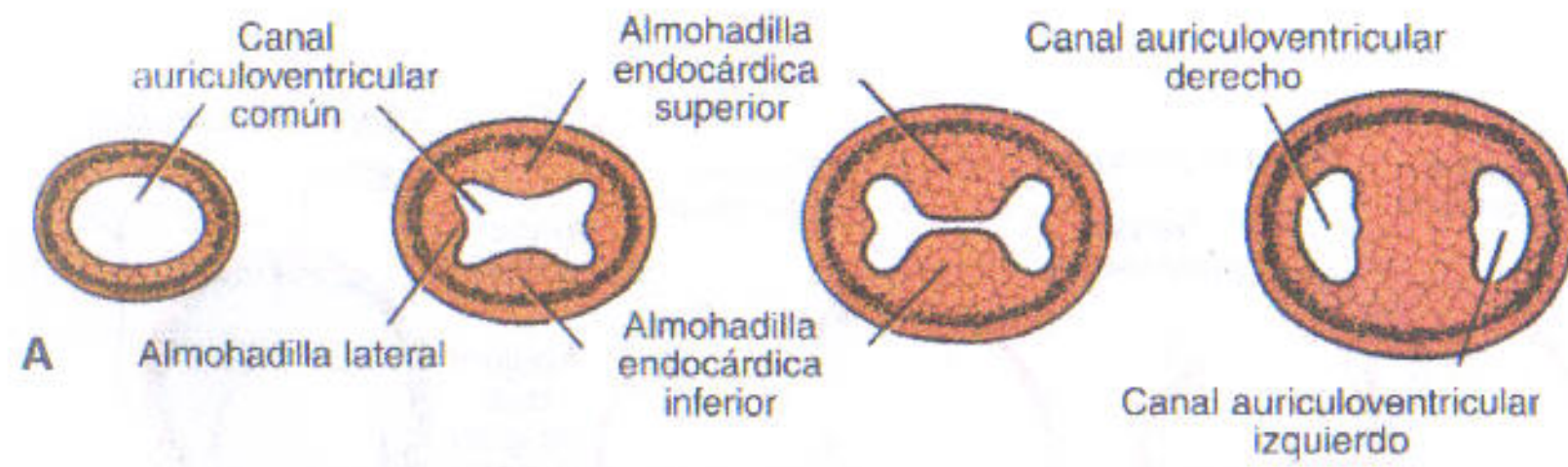


Fig. 11-15. Formación del tabique en el canal auriculoventricular. **A.** De izquierda a derecha, períodos de 23, 26, 31 y 35 días, respectivamente. El orificio, en un principio circular, se ensancha gradualmente en dirección transversal. **B** y **C.** Micrografías electrónicas de barrido de corazones de embriones de ratón, que muestran el crecimiento y la fusión de las almohadillas endocárdicas superior e inferior en el canal auriculoventricular. En **C** las almohadillas del tracto de salida (*flecha*) también se están fusionando.

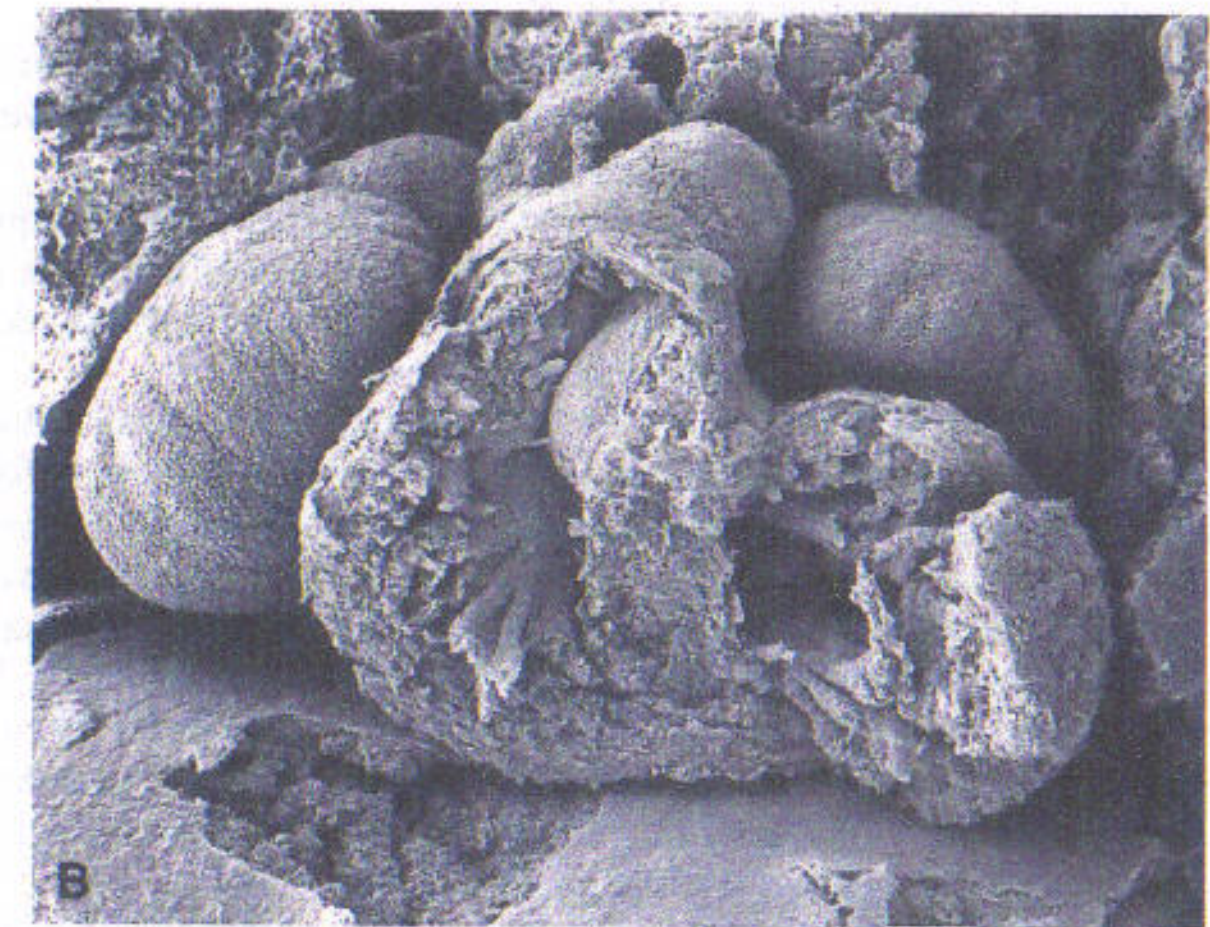
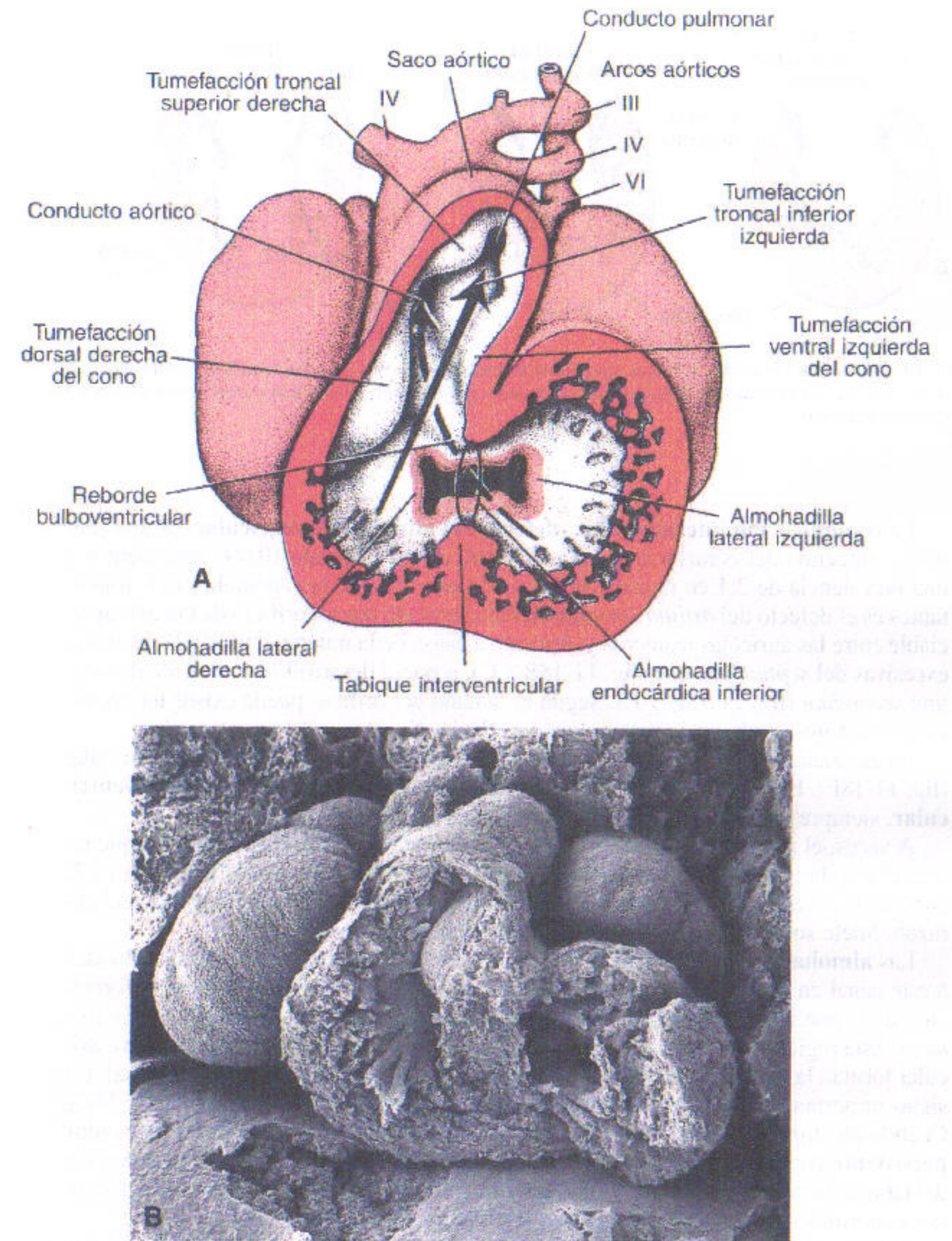


Fig. 11-16. **A.** Corte frontal del corazón de un embrión de 35 días. En este período del desarrollo la sangre de la cavidad auricular llega al ventrículo primitivo izquierdo y también al ventrículo primitivo derecho. Obsérvese el desarrollo de las almohadillas en el canal auriculoventricular. Se aprecian también las almohadillas en el tronco y el cono. El *anillo* corresponde al agujero interventricular primitivo. Las *flechas* indican la dirección de la corriente sanguínea. **B.** Micrografía electrónica de barrido de un embrión de ratón en un período algo más avanzado, que muestra la fusión de las almohadillas auriculoventriculares y el contacto entre las que están en el tracto de salida.

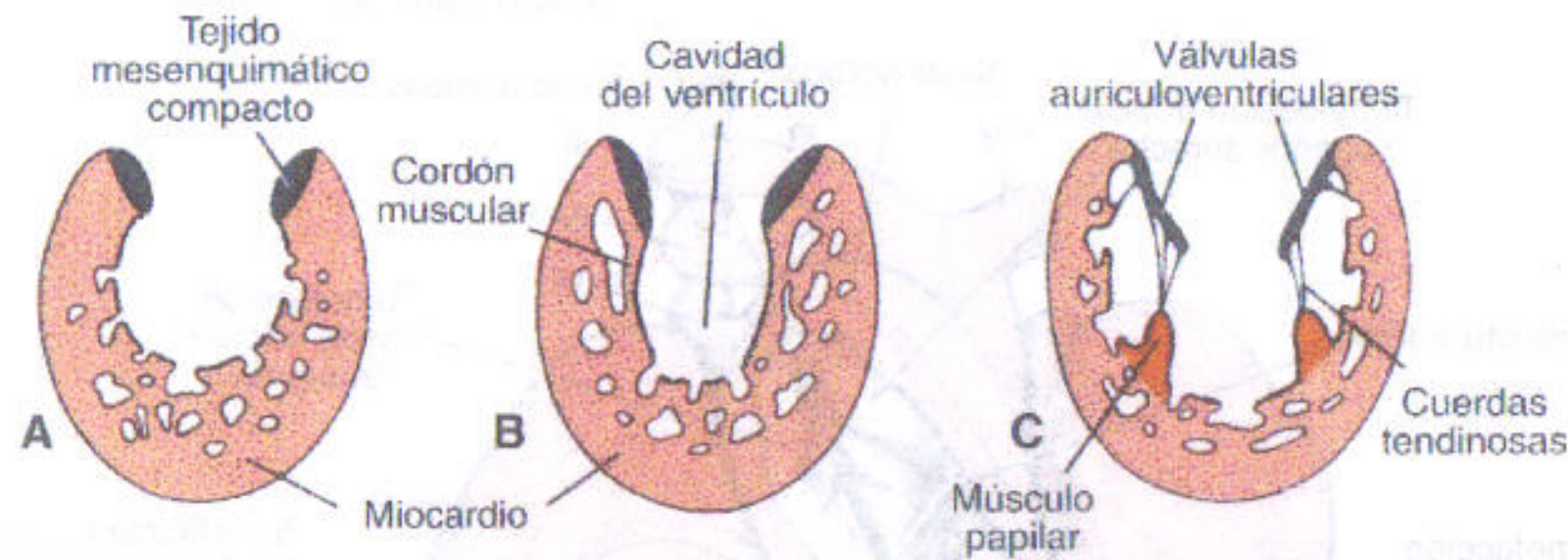


Fig. 11-17. Formación de las válvulas auriculoventriculares y de las cuerdas tendinosas. Obsérvese cómo las válvulas se excavan en el lado ventricular, pero permanecen unidas a la pared ventricular por las cuerdas tendinosas.

La **comunicación interauricular (defecto del tabique interauricular)** es una anomalía congénita del corazón con una incidencia de 6,4 por cada 10.000 nacimientos y una prevalencia de 2:1 en mujeres frente a varones. Una de las anomalías más importantes es el defecto del **ostium secundum**, caracterizado por un orificio de tamaño apreciable entre las aurículas izquierda y derecha, a causa de la muerte celular y la resorción excesivas del **septum primum** (fig. 11-18B y C), o por el desarrollo insuficiente del **septum secundum** (fig. 11-18D y E). Según el tamaño del orificio puede existir un importante shunt intracardíaco de izquierda a derecha.

La anomalía más grave de este grupo es la falta completa de tabique interauricular (fig. 11-18F). Este estado, denominado **aurícula común o corazón trilocular biventricular**, siempre está acompañado por otros defectos cardíacos graves.

A veces, el agujero oval se cierra durante el período prenatal. Esta anomalía, que recibe el nombre de **cierre prematuro del agujero oval**, causa hipertrofia masiva de la aurícula y el ventrículo derechos, y un desarrollo insuficiente del lado izquierdo del corazón. Suele sobrevenir la muerte poco después del nacimiento.

Las **almohadillas endocárdicas** del canal auriculoventricular no solamente dividen a este canal en orificios derecho e izquierdo, sino que también participan de la formación de la porción membranosa del tabique interventricular y del cierre del **ostium primum**. Esta región tiene forma de cruz en la cual los tabiques interauricular e interventricular forman la parte vertical y las almohadillas auriculoventriculares, la transversal. Un signo importante en ecografías del corazón es la integridad de la cruz (fig. 11-28C). Cuando las almohadillas no se fusionan el resultado es un **canal auriculoventricular persistente** combinado con un defecto del tabique cardíaco (fig. 11-19A). Este defecto del tabique tiene un componente auricular y otro ventricular, separados por hojas valvulares anormales en el orificio auriculoventricular único (fig. 11-19C).

En ocasiones las almohadillas endocárdicas del canal auriculoventricular se fusionan sólo en parte. El resultado es una comunicación interauricular, sin embargo, el tabique interventricular se cierra (fig. 11-19D y E). Esta malformación, denominada **defecto del ostium primum**, suele acompañarse de una hendidura en la hoja anterior de la válvula tricúspide (fig. 11-19C).

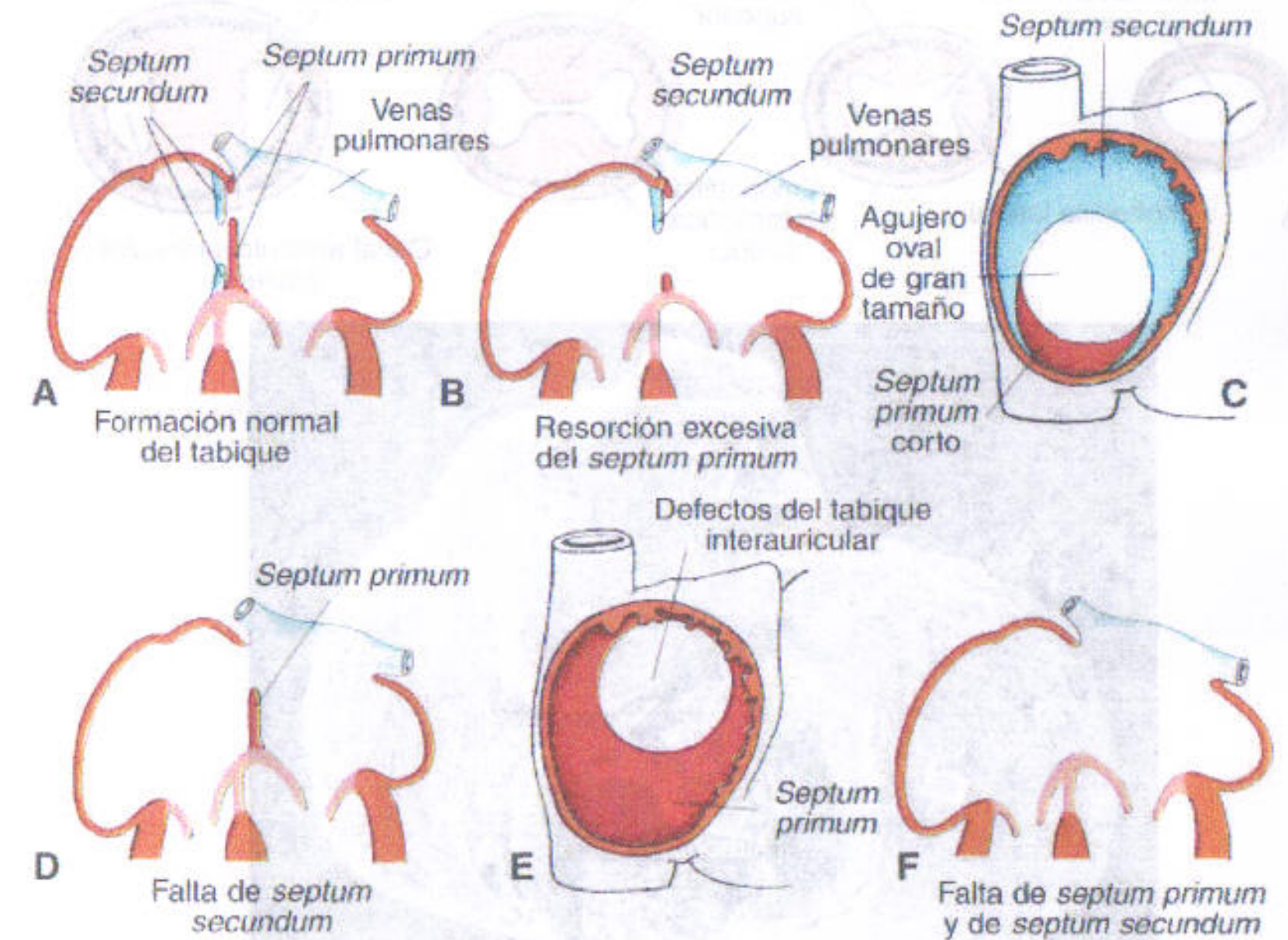


Fig. 11-18. A. Formación normal del tabique interauricular. B y C. Defecto del **ostium secundum** causado por resorción excesiva del **septum primum**. D y E. Defecto semejante causado por falta de desarrollo del **septum secundum**. F. Aurícula común o corazón trilocular biventricular, por ausencia completa del **septum primum** y el **septum secundum**.

La **atresia tricúspide** comprende la obliteración del orificio auriculoventricular derecho (fig. 11-20B) y se caracteriza por la falta o fusión de las valvas de la tricúspide. El defecto se acompaña invariablemente de: a) persistencia del agujero oval, b) defecto del tabique interventricular (comunicación interventricular), c) hipoplasia del ventrículo derecho, y d) hipertrofia del ventrículo izquierdo.

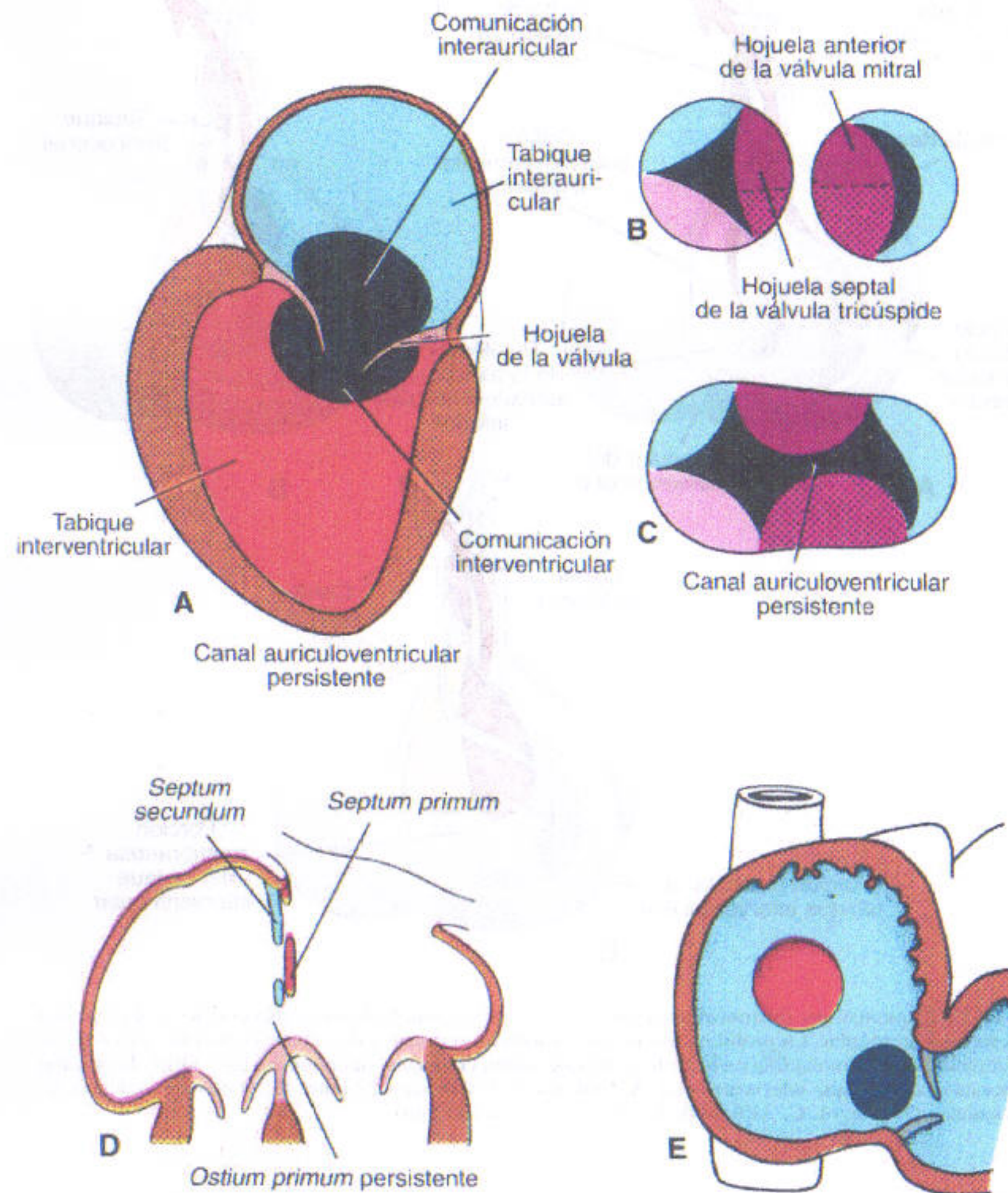


Fig. 11-19. A. Canal auriculoventricular común persistente. Esta anomalía siempre está acompañada por un defecto del tabique en la porción auricular lo mismo que en la ventricular. B. Valvas de los orificios auriculoventriculares en condiciones normales. C. Valvas separadas en caso de canal auriculoventricular persistente. D y E. Defecto del *ostium primum* causado por fusión incompleta de las almohadillas endocárdicas auriculoventriculares.

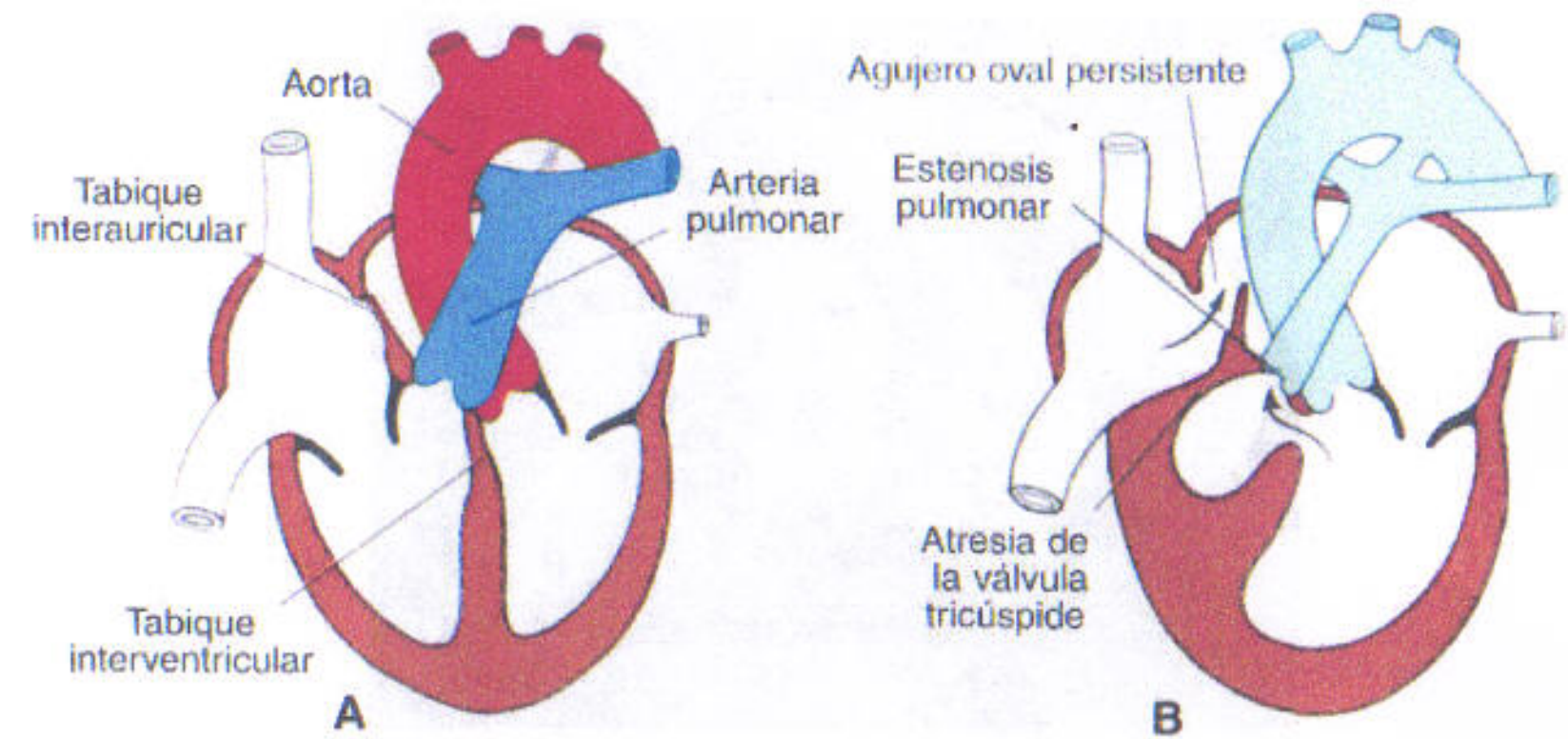


Fig. 11-20. A. Esquema de corazón normal. B. Atresia tricuspídea. Adviértanse el ventrículo derecho pequeño y el ventrículo izquierdo voluminoso.

TABICAMIENTO DEL TRONCO ARTERIOSO Y DEL CONO ARTERIAL

Durante la quinta semana aparecen en la porción cefálica del tronco un par de rebordes en oposición. Estos rebordes, los **rebordes troncales**, o **almohadillas**, están situados en la pared superior derecha (**reborde troncal superior derecho**) y en la pared inferior izquierda (**reborde troncal inferior izquierdo**) (fig. 11-16). El reborde troncal superior derecho crece distalmente y hacia la izquierda, mientras que el reborde inferior izquierdo lo hace distalmente y hacia la derecha. En consecuencia, al crecer en dirección del saco aórtico, estas tumefacciones se enroscan la una sobre la otra anticipando la forma en espiral del futuro tabique (figs. 11-21 y 11-22). Después de la fusión completa, los bordes forman el **tabique aorticopulmonar**, que divide al tronco en un **canal aórtico** y otro **pulmonar**.

Aproximadamente en el momento en el que aparecen los rebordes troncales, se presentan tumefacciones similares (almohadillas) a lo largo de las paredes dorsal derecha y ventral izquierda del **cono arterial** (figs. 11-16 y 11-22). Las tumefacciones del cono se acercan entre sí y en dirección distal para unirse con el tabique del tronco. Cuando se han fusionado los dos rebordes del cono, el tabique divide a este último en una porción anterolateral (el infundíbulo del ventrículo derecho) (fig. 11-23), y una porción posteromedial (el infundíbulo del ventrículo izquierdo) (fig. 11-24).

TABICAMIENTO DE LOS VENTRÍCULOS

Hacia el final de la cuarta semana, los dos ventrículos primitivos comienzan a expandirse. Ello se debe al continuo crecimiento del miocardio en el exterior y a la formación ininterrumpida de divertículos y trabéculas en el interior (figs. 11-8, 11-16 y 11-24).

Las paredes internas de los ventrículos en expansión se acercan y poco a poco se fusionan, formando de tal manera el **tabique interventricular muscular** (fig. 11-24). En ocasiones, la fusión entre las paredes es incompleta, lo cual se manifiesta en una hendidura api-

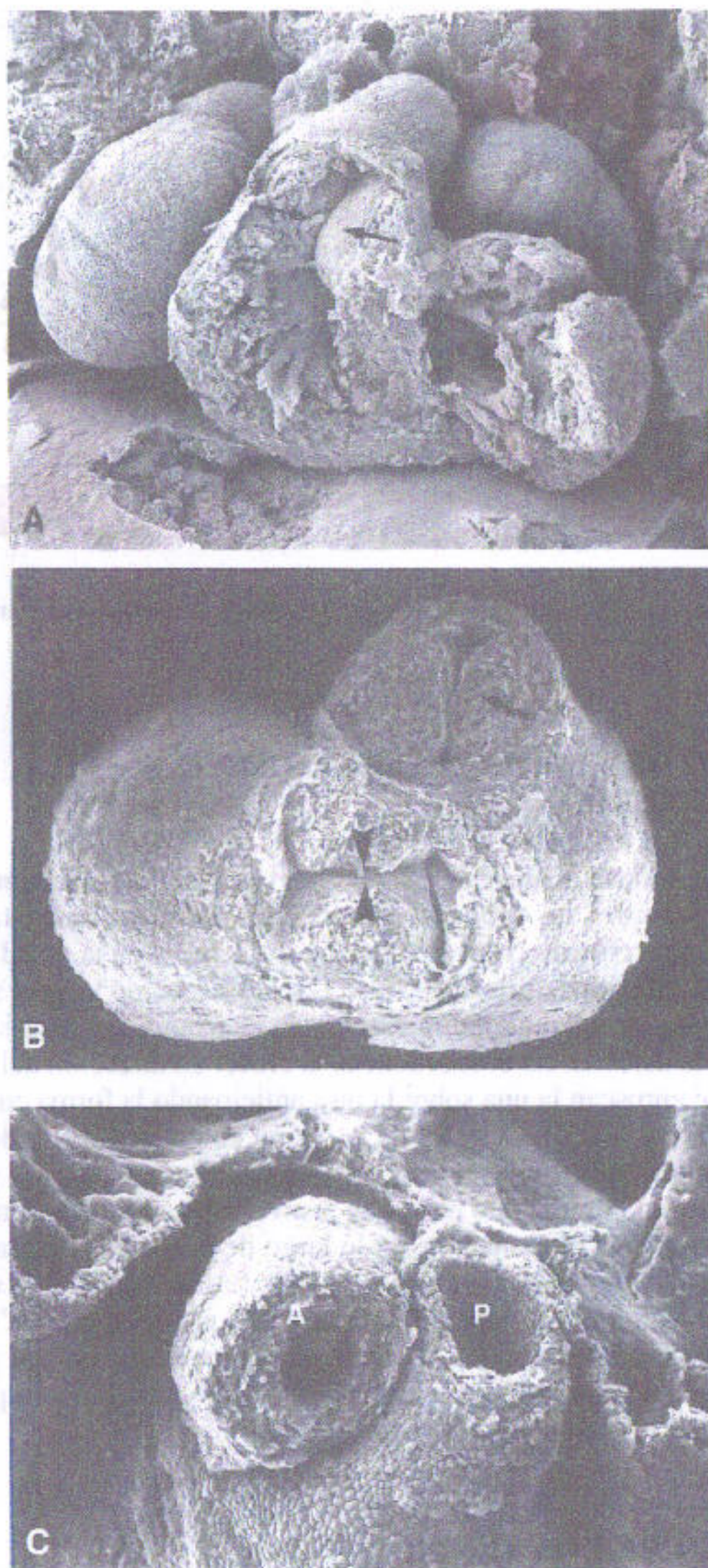


Fig. 11-21. Micrografías electrónicas de barrido de corazones de embriones de ratón, que muestran la formación de las crestas troncoconales (almohadillas) que constituyen un tabique en el tracto de salida que divide esta región en los canales aórtico y pulmonar. **A.** Corte frontal que muestra el contacto de las almohadillas en el tracto de salida (las flechas señalan las almohadillas). **B.** Corte transversal del canal auriculoventricular (puntas de flecha) y del tracto de salida (flecha). Las almohadillas de ambas regiones han establecido un contacto inicial. **C.** Corte transversal de la aorta (A) y la arteria pulmonar (P) que muestran su recorrido en espiral por enroscamiento de las crestas troncoconales (véase fig. 11-22). Obsérvese el grosor de la aorta.

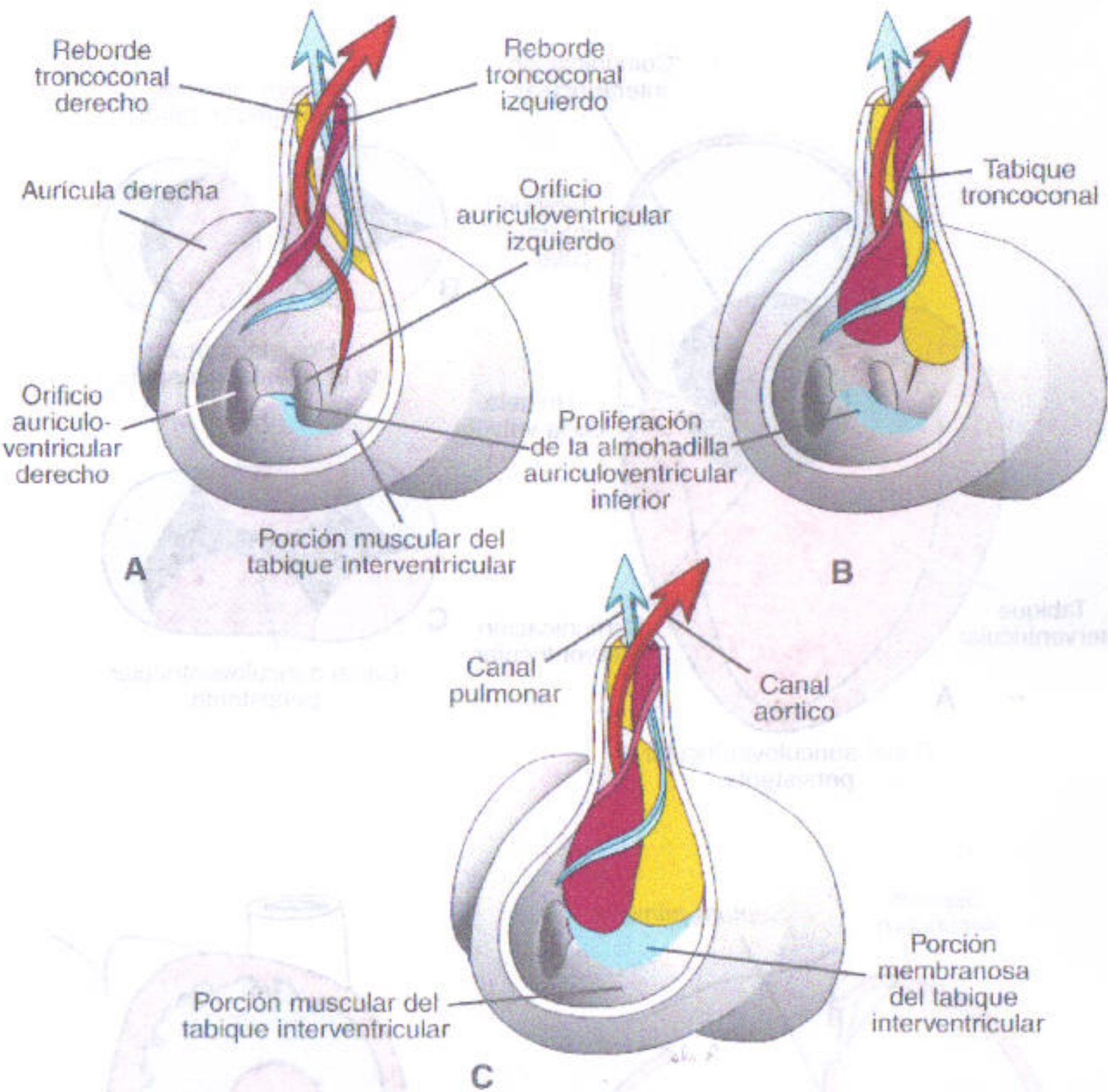


Fig. 11-22. Esquemas que ilustran el desarrollo de las crestas (almohadillas) troncoconales y el cierre del agujero interventricular. La proliferación de las almohadillas conales derecha e izquierda, sumada a la proliferación de la almohadilla endocárdica inferior, cierra el agujero interventricular y forma la porción membranosa del tabique interventricular. **A.** Embrión de 6 semanas (12 mm). **B.** Al comienzo de la séptima semana (14,5 mm). **C.** Al final de la séptima semana (20 mm).

cal más o menos profunda entre los dos ventrículos. El espacio que queda entre el borde libre del tabique interventricular muscular y las almohadillas-endocárdicas fusionadas permite la comunicación entre los dos ventrículos.

El **agujero interventricular**, que se encuentra por arriba de la porción muscular del tabique interventricular muscular, disminuye de tamaño al llegar a término la formación del **tabique del cono** (fig. 11-22). Durante el desarrollo ulterior se produce el cierre del agujero por el crecimiento de tejido de la almohadilla endocárdica inferior, que sigue la porción superior del tabique interventricular muscular (fig. 11-22). Este tejido se fusiona con las partes colindantes del tabique del cono. Después del cierre completo el agujero interventricular se transforma en la **porción membranosa del tabique interventricular**.

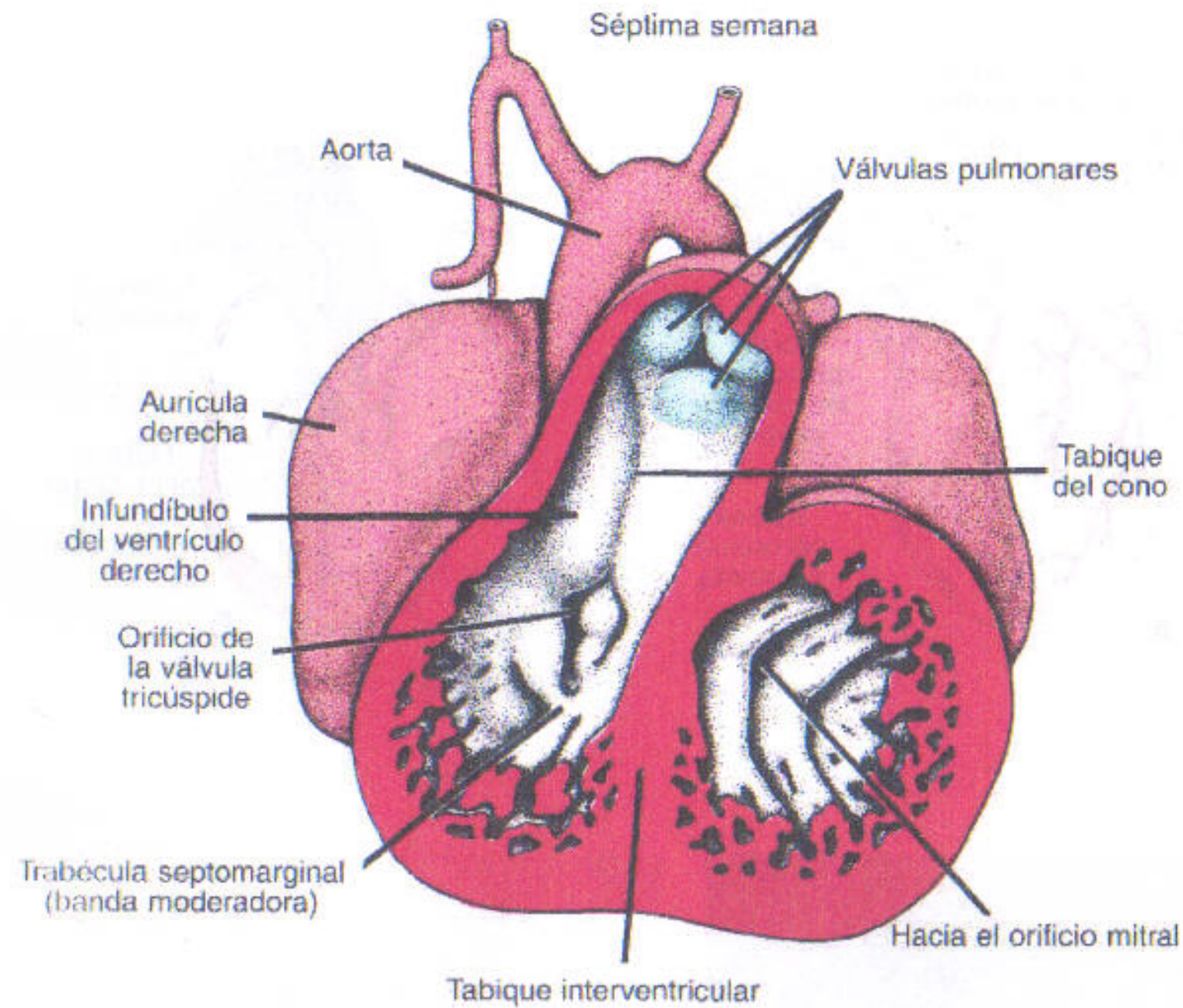


Fig. 11-23. Corte frontal del corazón de un embrión de 7 semanas. Obsérvense el tabique del cono y la posición de las válvulas pulmonares.

Válvulas semilunares

Cuando el tabicamiento del tronco casi ha terminado, se advierten los primordios de las válvulas semilunares en forma de pequeños tubérculos, que están en los rebordes principales del tronco. Se asigna uno de cada par a los canales pulmonar y aórtico, respectivamente (fig. 11-25). Frente a las tumefacciones fusionadas del tronco aparece un tercer tubérculo en ambos canales. Gradualmente, los tubérculos se excavan en su cara superior y se forman las **válvulas semilunares** (fig. 11-26).

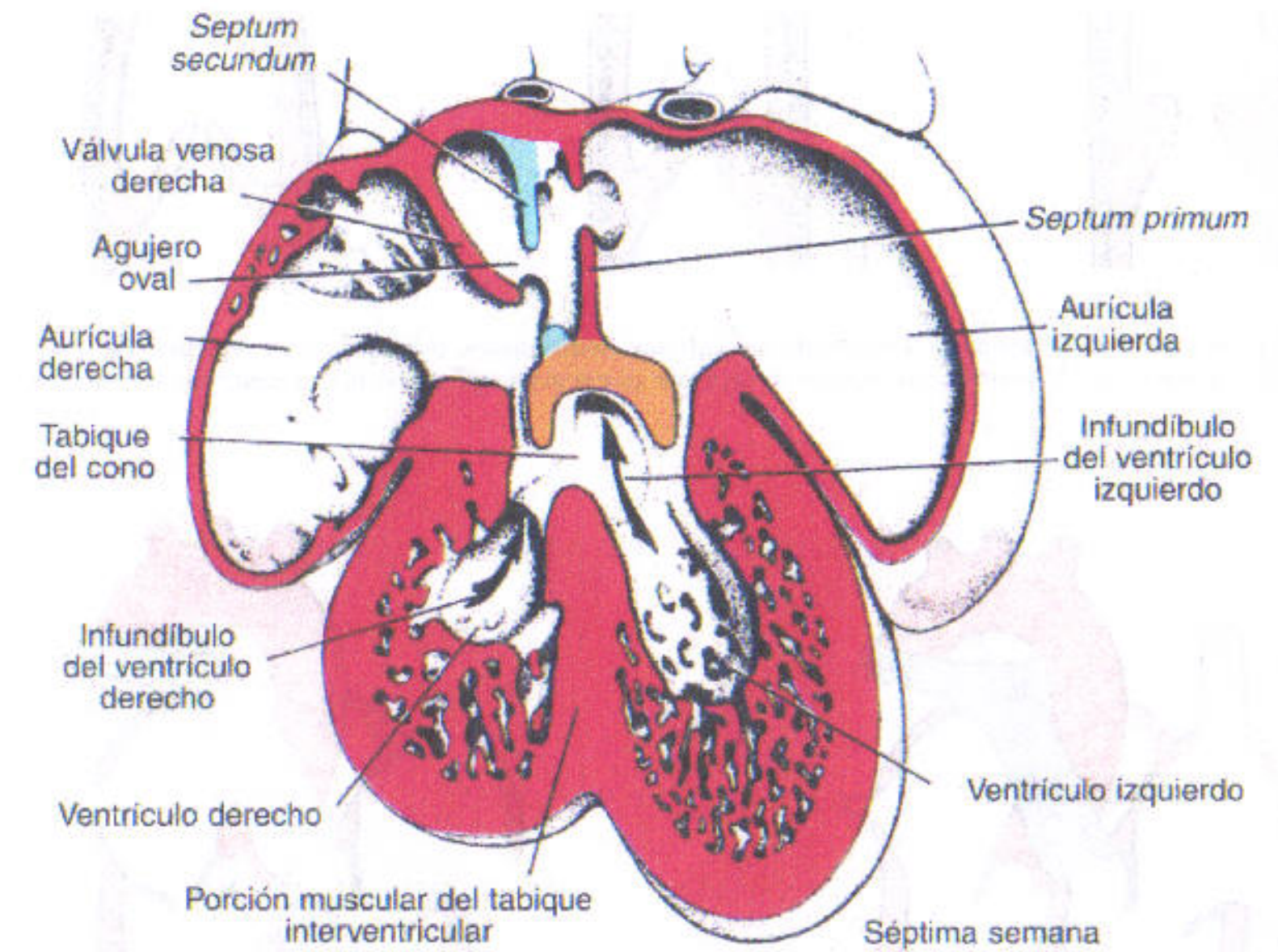


Fig. 11-24. Vista de un corte frontal del corazón de un embrión al término de la séptima semana. El tabique del cono está completo y la sangre del ventrículo izquierdo pasa a la aorta. Obsérvese el tabique de la región auricular.

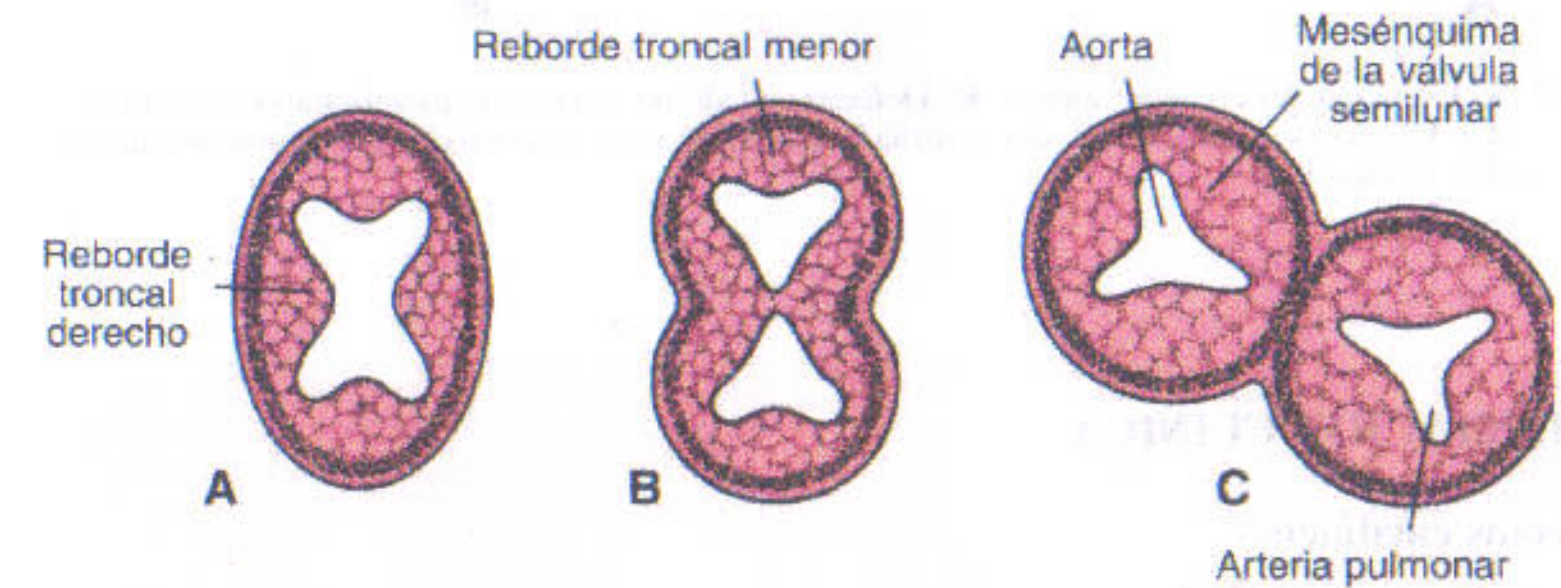


Fig. 11-25. Cortes transversales del tronco arterioso a nivel de las válvulas semilunares, en la quinta (A), sexta (B) y séptima (C) semanas de desarrollo.

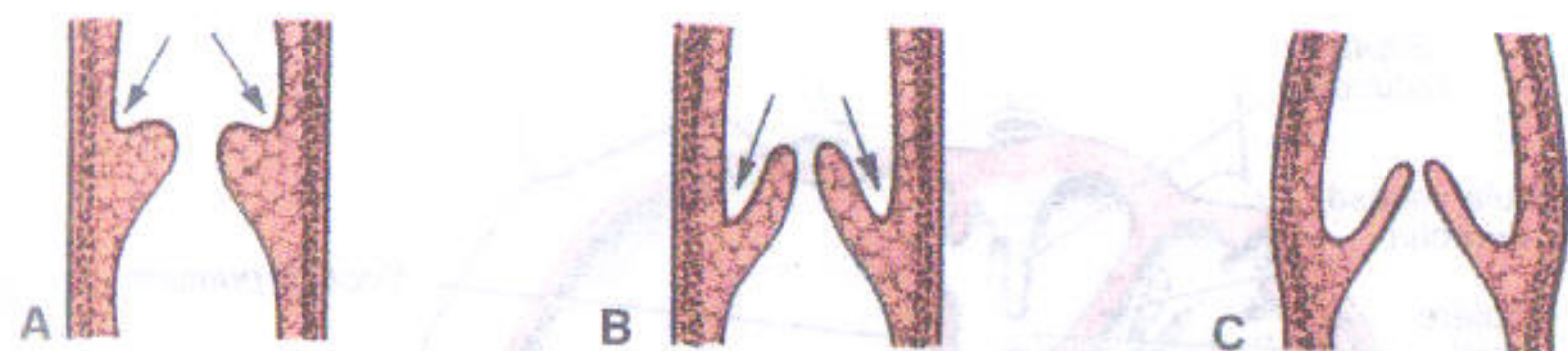


Fig. 11-26. Cortes longitudinales a través de las válvulas semilunares, a la sexta (A), séptima (B) y novena (C) semanas de desarrollo. La superficie superior es excavada (flechas) para formar las válvulas.

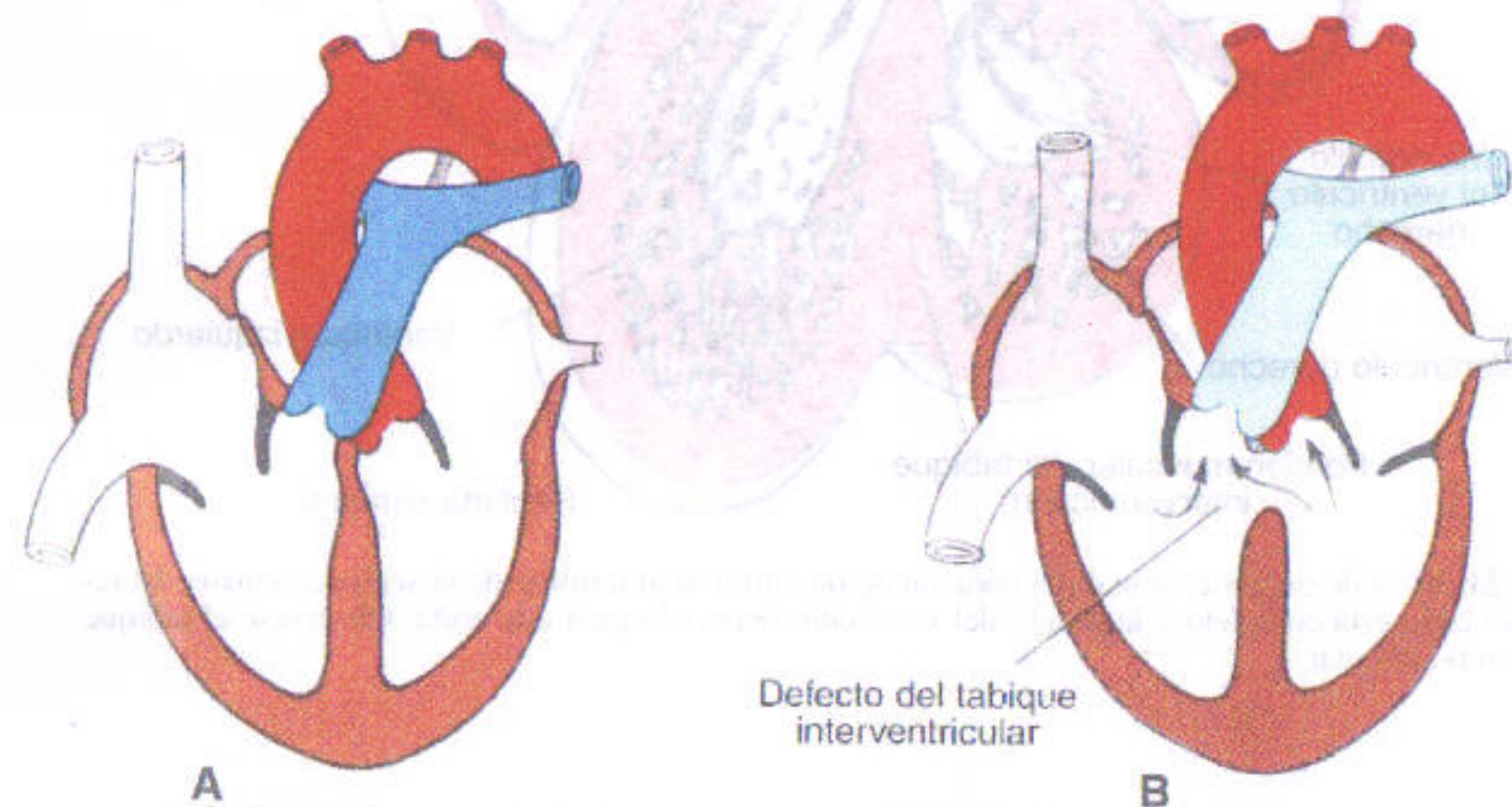


Fig. 11-27. A. Esquema del corazón normal. B. Defecto aislado de la porción membranosa del tabique interventricular. Obsérvese que la sangre del ventrículo izquierdo pasa a la derecha por la comunicación interventricular (flechas).

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Defectos cardíacos

El defecto del tabique ventricular (comunicación interventricular), que comprende la porción membranosa del tabique (fig. 11-27), es la malformación cardíaca congénita más común, que se presenta en forma aislada en 12 de cada 10.000 nacimientos. Aun cuando puede tratarse de una lesión aislada, también puede acompañarse de anomalías del tabicamiento de la región troncoconal. Según el calibre del orificio, el caudal sanguíneo que lleva la arteria pulmonar puede ser de 1,2 a 1,7 veces más abundante que el de la aorta. En ocasiones el defecto no se circunscribe a la porción membranosa sino que abarca también la porción muscular del tabique.

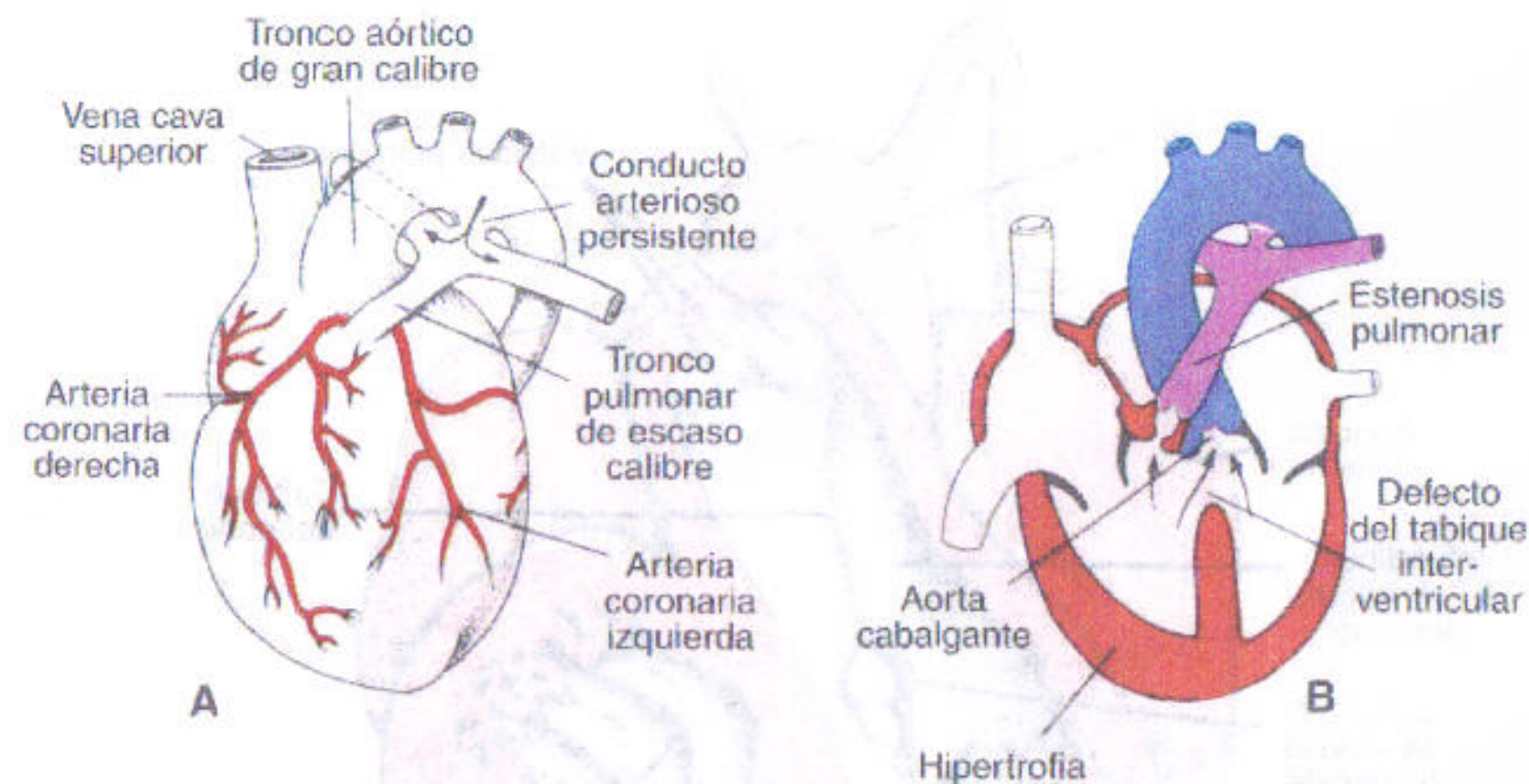


Fig. 11-28. Tetralogía de Fallot. A. Vista superficial. B. Dibujo esquemático que muestra los cuatro componentes del defecto: estenosis pulmonar, aorta cabalgante, defecto del tabique (comunicación) interventricular e hipertrofia ventricular derecha. C. Ecografía de un corazón normal con sus aurículas (asteriscos), ventrículos (V) y tabique interventricular (flecha). D. Imagen ecográfica de un corazón que muestra las características de la tetralogía, incluyendo hipertrofia del ventrículo derecho (R) y la aorta cabalgante (flecha). L, ventrículo izquierdo; A, aurícula.

La **tetralogía de Fallot** es la anomalía más frecuente de la **región troncoconal** (fig. 11-28) y se debe a la división desigual del cono, causada por desplazamiento anterior del tabique troncoconal. Esto produce cuatro alteraciones cardiovasculares: a) un estrechamiento de la región infundibular del ventrículo derecho, es decir, **estenosis infundibular pulmonar**; b) una comunicación interventricular amplia; c) una aorta cabalgante que nace directamente arriba del defecto septal, y d) hipertrofia de la pared ventricular derecha, ocasionada por la alta presión en ese lado. Esta malformación se presenta con una frecuencia de 9,6 por cada 10.000 nacimientos, pero es compatible con la vida.

El **tronco arterioso persistente** es el resultado de los rebordes troncoconales que no se fusionan ni descienden hacia los ventrículos (fig. 11-29). En este caso, cuya frecuencia es de 0,8 por cada 10.000 nacimientos, la arteria pulmonar nace un poco por arriba del origen del tronco indiviso. Dado que los rebordes participan también en la formación del tabique interventricular, el tronco persistente siempre está acompañado por una comunicación interventricular. De tal manera el tronco no dividido cabalga sobre los ventrículos y recibe sangre de ambos lados.

La **transposición de los grandes vasos**, se produce cuando el tabique troncoconal no sigue su curso normal en espiral sino que desciende en línea recta (fig. 11-30A). En consecuencia, la aorta nace del ventrículo derecho y la arteria pulmonar del izquierdo. Esta anomalía se presenta en 4,8 de cada 10.000 nacimientos, y a veces se acompaña de un defecto en la porción membranosa del tabique interventricular. Por lo común está combinada con un conducto arterioso persistente. Dado que las células de la cresta neural contribuyen a la formación de las almohadillas troncales, las lesiones de estas células pueden provocar defectos cardíacos de la región infundibular.

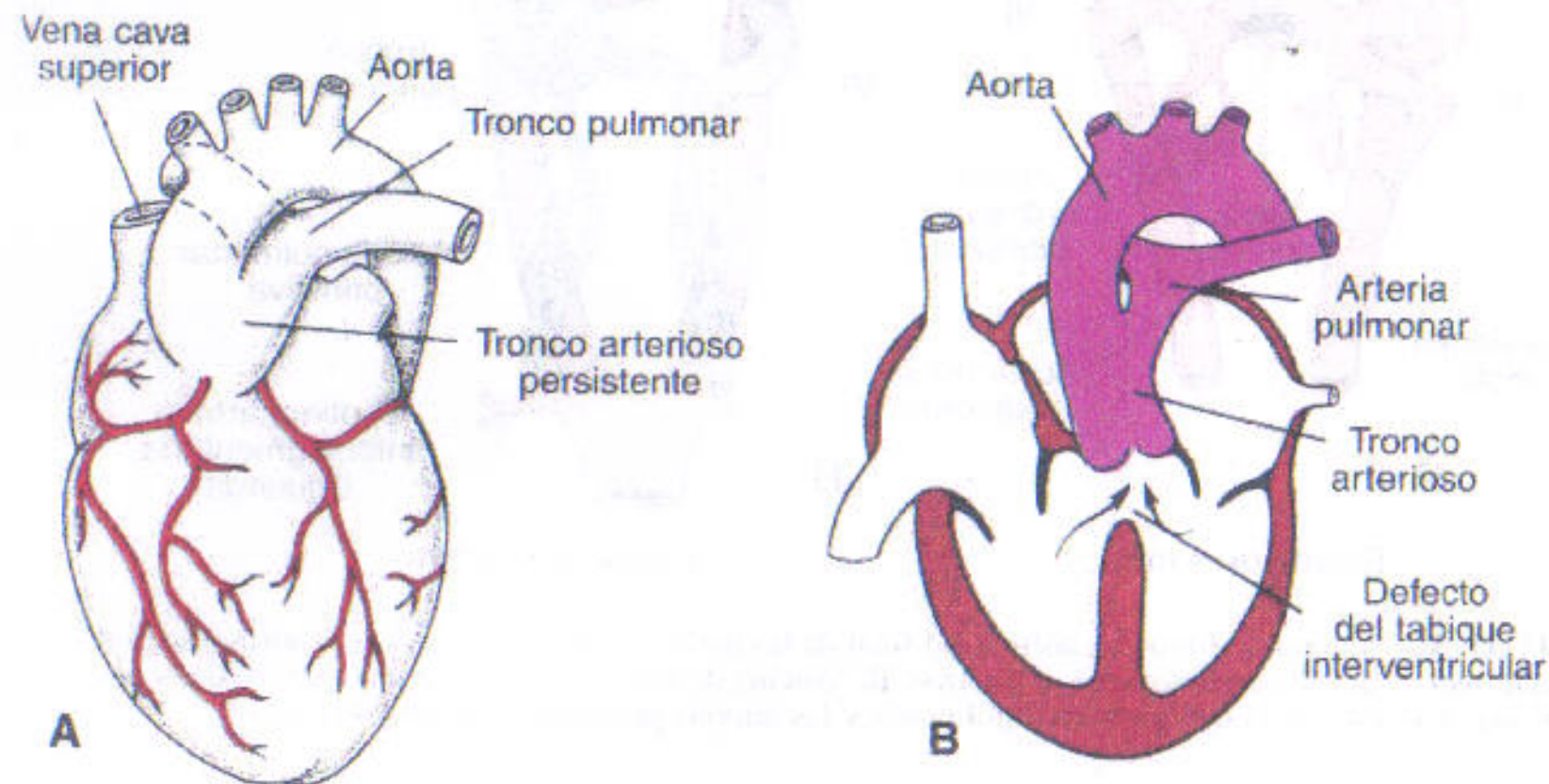


Fig. 11-29. Tronco arterioso persistente. La arteria pulmonar se origina en el tronco común (A). No se ha formado el tabique en el tronco y el cono (B). Esta anomalía siempre está acompañada por una comunicación interventricular.

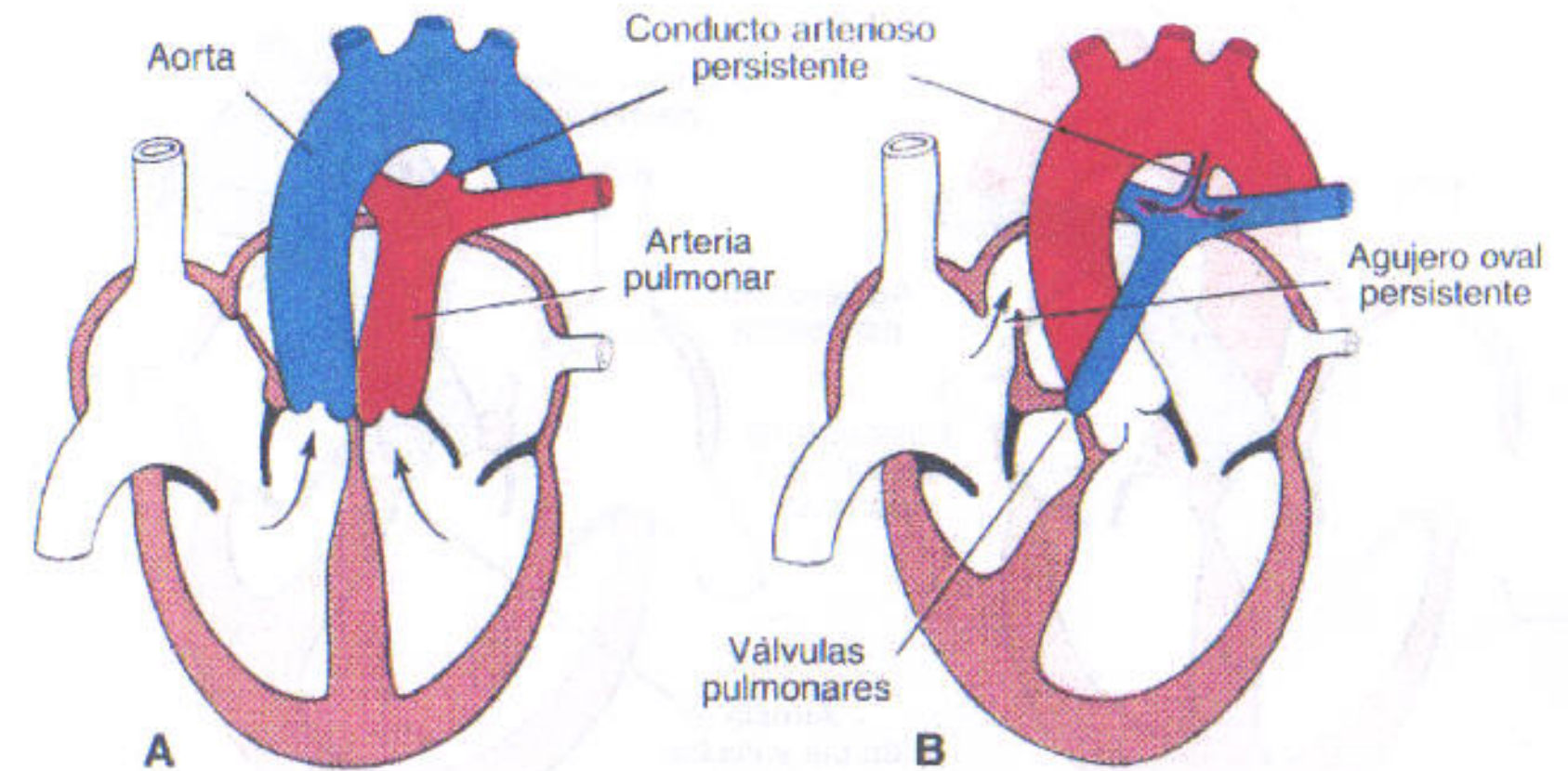


Fig. 11-30. A. Transposición de los grandes vasos. B. Atresia de la válvula pulmonar con raíz aórtica normal. La única vía de acceso a los pulmones es el conducto arterioso persistente.

La **estenosis valvular** de la arteria pulmonar o de la aorta se produce cuando las válvulas semilunares están fusionadas en una distancia variable. La incidencia de la anomalía es análoga en ambas regiones, es decir, de 3 a 4 por cada 10.000 nacimientos, aproximadamente. En caso de **estenosis valvular de la arteria pulmonar**, el tronco de esta arteria es estrecho o atrésico (fig. 11-30B). El agujero oval persistente es entonces la única salida para la sangre del lado derecho del corazón. El conducto arterioso siempre está permeable y representa la única vía de acceso a la circulación pulmonar.

En el caso de la **estenosis valvular aórtica** (fig. 11-31A), la fusión de las valvas engrosadas puede ser completa, de manera que sólo queda un orificio del calibre de una punta de alfiler. Sin embargo, el calibre de la aorta puede ser normal.

Cuando la fusión de las válvulas semilunares aórticas es completa —estado denominado **atresia valvular aórtica** (fig. 11-31B)—, la aorta, el ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda muestran un desarrollo insuficiente. Por lo común la anomalía se acompaña de un conducto arterioso permeable, que conduce la sangre a la aorta.

La **ectopia cardíaca** es una anomalía poco frecuente: el corazón se encuentra situado en la superficie del tórax. Esta malformación depende de la falta de cierre de la pared ventral del cuerpo del embrión (véase cap. 10).

Formación del sistema de conducción del corazón

En un principio el **marcapaso** del corazón se encuentra en la porción caudal del tubo cardíaco izquierdo. Más tarde esta función es asumida por el seno venoso y, al incorporarse éste a la aurícula derecha, el tejido marcapaso se halla próximo a la desembocadura de la vena cava superior. Así se forma el **nódulo sinoauricular**.

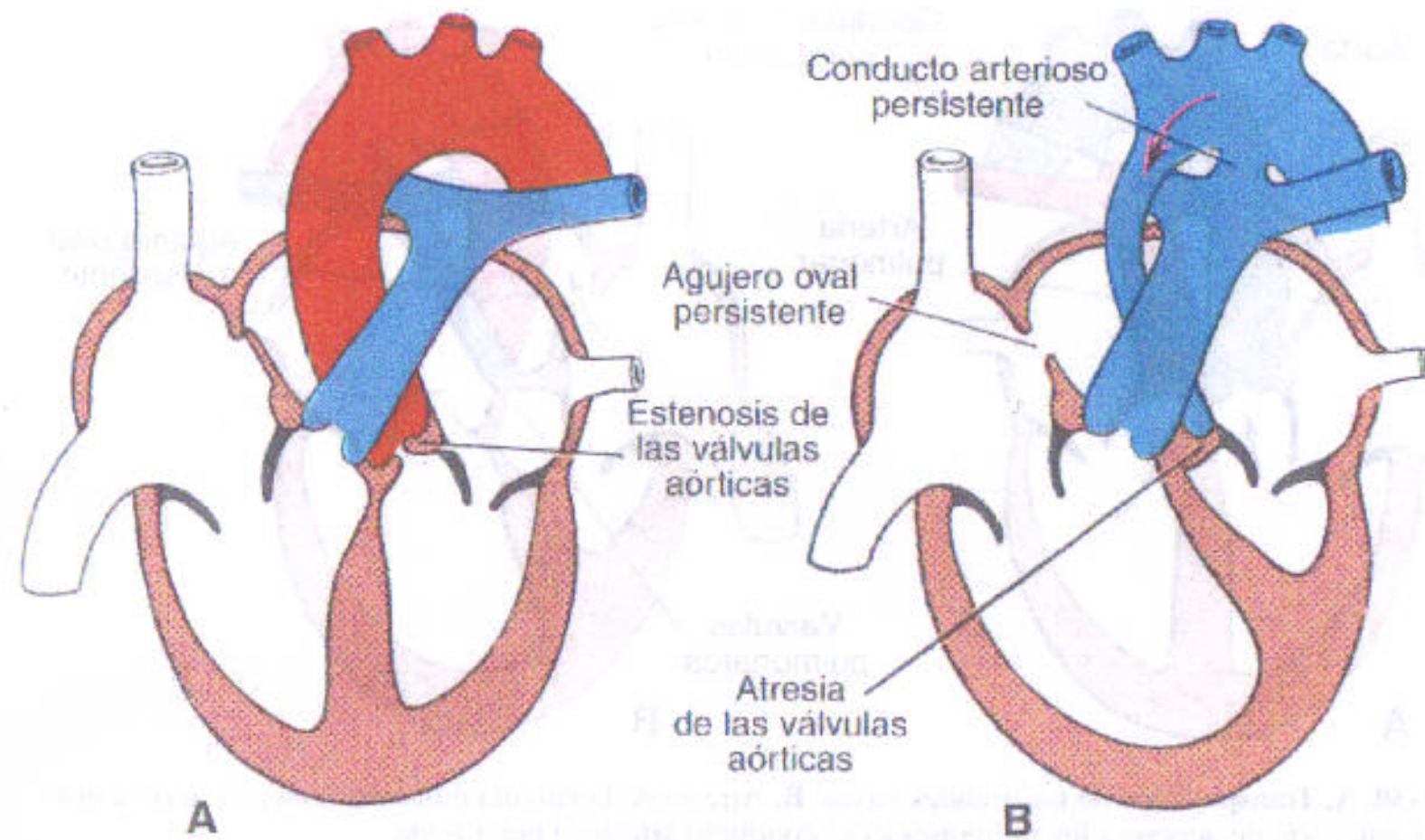


Fig. 11-31. A. Estenosis valvular aórtica. B. Atresia valvular aórtica. La flecha en el cayado de la aorta indica la dirección del flujo sanguíneo. Las arterias coronarias reciben sangre por este flujo retrogrado. Obsérvense el ventrículo izquierdo pequeño y el ventrículo derecho voluminoso.

El **nódulo auriculoventricular** y su **haz (haz de His)** tienen dos orígenes: a) las células de la pared izquierda del seno venoso y b) las células del canal auriculoventricular. Una vez que el seno venoso se ha incorporado a la aurícula derecha, estas células adoptan su posición definitiva en la base del tabique interauricular.

Desarrollo vascular

SISTEMA ARTERIAL

Arcos aórticos

Cuando se forman los arcos faríngeos durante la cuarta y la quinta semanas de desarrollo, cada arco recibe su propio nervio craneano y su propia arteria (véase cap. 15). Estas arterias reciben el nombre de **arcos aórticos** y se originan en el **saco aórtico**, la porción más distal del tronco arterioso (figs. 11-8 y 11-32). Los arcos aórticos se hallan incluidos en el mesénquima de los arcos faríngeos y terminan en las aortas dorsales derecha e izquierda. (En la región de los arcos las aortas dorsales son pares, pero en la región caudal se fusionan para formar un solo vaso.) Los arcos faríngeos y sus vasos aparecen en una secuencia de craneal a caudal, de manera que no todos se encuentran presentes simultáneamente. El saco aórtico envía una rama a cada nuevo arco, y da origen así a un total de cinco pares de arterias. (El quinto arco no se forma o lo hace de manera incompleta y después sufre una regresión. En consecuencia, los cinco arcos están numerados I, II, III, IV y VI [fig. 11-33].) Durante el desarrollo ulterior esta disposición arterial se modifica y algunos vasos experimentan una regresión completa.

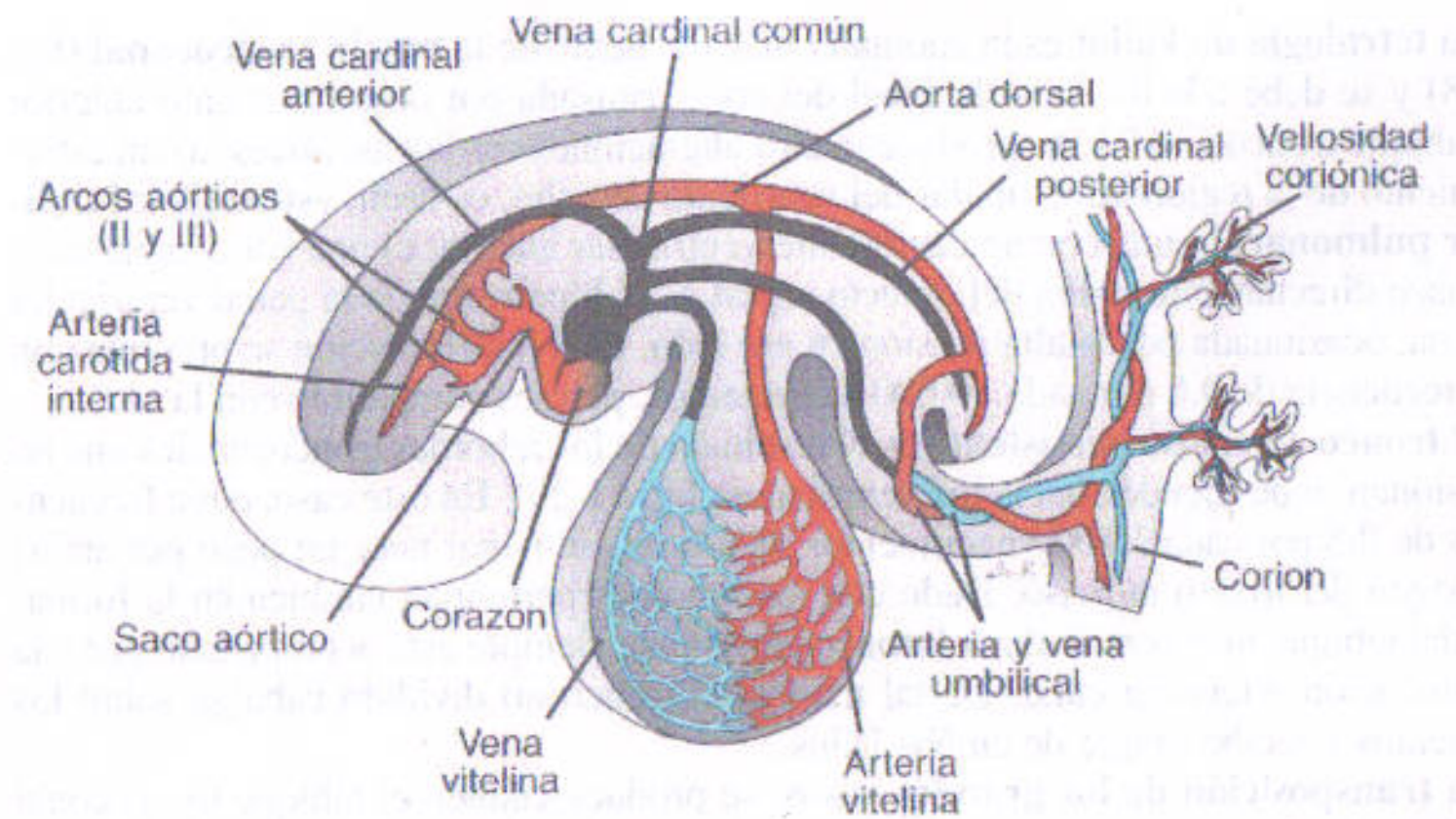


Fig. 11-32. Principales arterias (rojo) y venas (azul) intraembrionarias y extraembrionarias en un embrión de 4 mm (final de la cuarta semana). Sólo están representados los vasos del lado izquierdo del embrión.

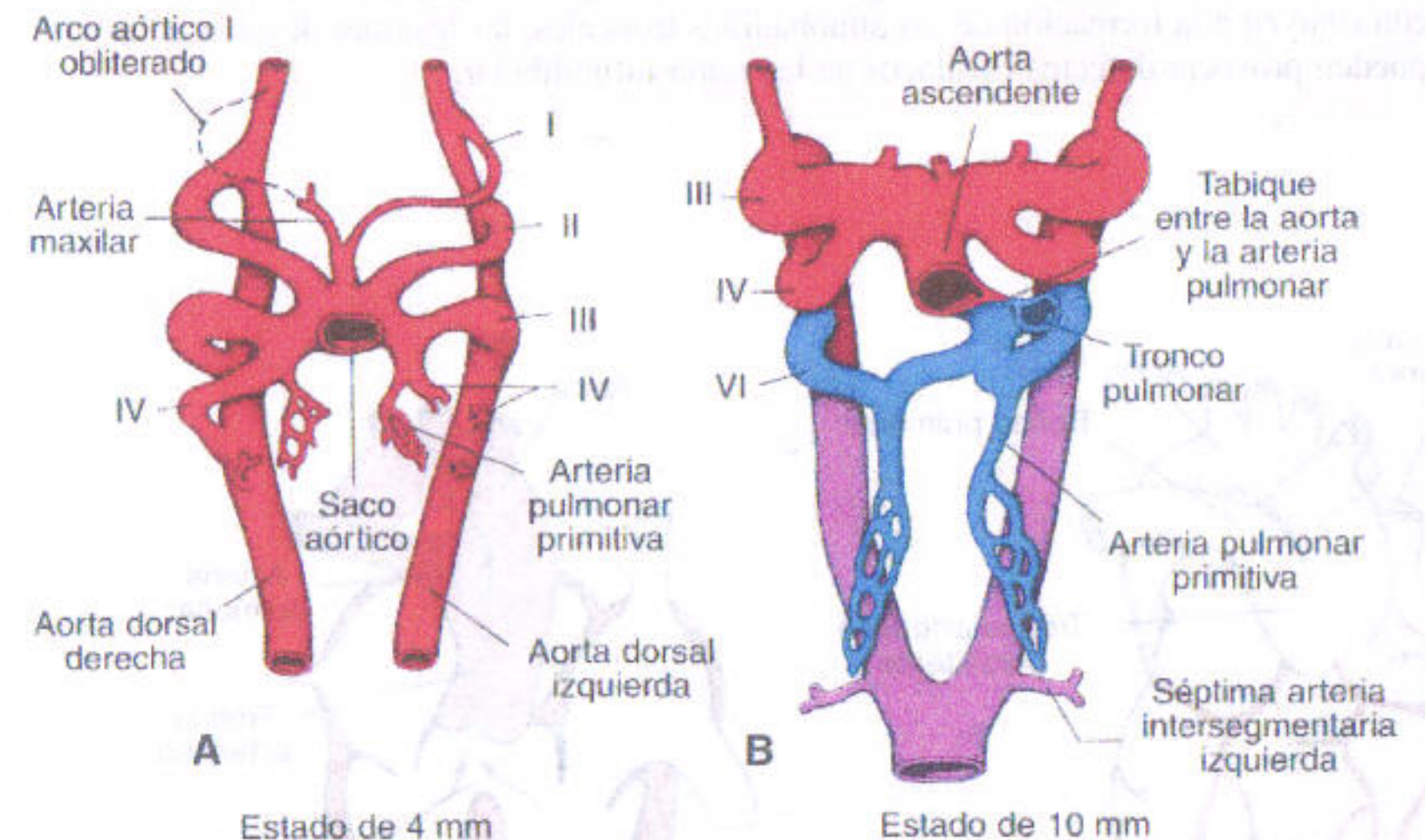


Fig. 11-33. A. Esquema de los arcos aórticos al final de la cuarta semana. El primer arco aórtico se oblitera antes del desarrollo completo del sexto arco. B. Sistema de los arcos aórticos al comienzo de la sexta semana. Adviértanse el tabique aorticopulmonar y las arterias pulmonares de grueso calibre.

La división del tronco arterioso por el tabique aorticopulmonar divide el canal de salida del corazón en la **aorta ventral** y la **arteria pulmonar**. El saco aórtico forma entonces las prolongaciones derecha e izquierda, que después darán origen a la **arteria braquiocéfálica** y al segmento proximal del **cayado de la aorta**, respectivamente (fig. 11-34B y C).

En el embrión de 27 días, el **primer arco aórtico** ha desaparecido (fig. 11-33). Sin embargo, persiste una pequeña porción que forma la **arteria maxilar**. De manera análoga, pronto desaparece el **segundo arco aórtico**; las porciones restantes de este arco son las **arterias hioidea** y del **músculo del estribo**. El tercer arco es de gran tamaño; el cuarto y el sexto se hallan en proceso de formación. Aun cuando el sexto arco no está completo, ya se encuentra la **arteria pulmonar primitiva** como una rama principal (fig. 11-33A).

En el embrión de 29 días han desaparecido los dos primeros arcos aórticos (fig. 11-33B). El tercero, cuarto y sexto arcos son voluminosos. El saco troncoaórtico se ha dividido, de manera que los sextos arcos se continúan ahora con el tronco pulmonar.

Dado que durante el desarrollo ulterior, el sistema de arcos aórticos pierde gradualmente su disposición simétrica original, se muestra en forma esquemática en la figura 11-34A el patrón vascular básico y el definitivo en la figura 11-34B y C. Esta representación ayuda a comprender la transformación que tiene lugar en el sistema arterial embrionario para convertirse en un sistema adulto.

Se producen los siguientes cambios:

El **tercer arco aórtico** forma la **arteria carótida primitiva** y la primera porción de la **arteria carótida interna**. El resto de la carótida interna está compuesto por la porción craneal de la aorta dorsal. La **arteria carótida externa** es un brote del tercer arco aórtico.

El **cuarto arco aórtico** persiste en ambos lados, pero su evolución final es distinta en el derecho y el izquierdo. Del lado izquierdo forma parte del cayado de la aorta, entre la carótida común y la subclavia izquierdas. Del lado derecho, forma el segmento más proximal de la arteria subclavia derecha, cuya porción distal está constituida por una parte de la aorta dorsal derecha y por la séptima arteria intersegmentaria (fig. 11-34B).

El **quinto arco aórtico** nunca llega a formarse o lo hace de manera incompleta y después sufre una regresión.

El **sexto arco aórtico**, también llamado **arco pulmonar**, emite una rama importante que crece hacia el esbozo pulmonar (fig. 11-33B). Del lado derecho la porción proximal se convierte en el segmento proximal de la arteria pulmonar derecha. La porción distal de este arco pierde su conexión con la aorta dorsal y desaparece. Del lado izquierdo persiste la parte distal durante la vida intrauterina, como **conducto arterioso**.

Simultáneamente con estas modificaciones del sistema de los arcos aórticos se producen muchos otros cambios: a) la aorta dorsal, situada entre la desembocadura del tercero y cuarto arcos, llamada **conducto carotídeo**, se oblitera (fig. 11-35). b) La aorta dorsal derecha desaparece entre el origen de la séptima arteria intersegmentaria y la unión con la aorta dorsal izquierda (fig. 11-35). c) El plegamiento cefálico, el desarrollo del cerebro anterior y el alargamiento del cuello hacen que el corazón descienda hasta la cavidad torácica. En consecuencia, las arterias carótida y braquiocéfálica se alargan notablemente (fig. 11-34C). Como resultado de este desplazamiento caudal, la arteria subclavia izquierda, fijada distalmente en el esbozo del brazo, desplaza su punto de origen en la aorta, a nivel de la séptima arteria intersegmentaria (fig. 11-34B) hasta un punto cada vez más alto, hasta que se sitúa cerca del nacimiento de la arteria carótida primitiva izquierda (fig. 11-34C). d) Como consecuencia del desplazamiento caudal del corazón y la desaparición de diversas porciones de los arcos aórticos, el curso de los **nervios laríngeos recurrentes** es distinto en el lado derecho y el izquierdo. En un principio estos nervios, ramas del vago, se distribuyen en los sextos arcos faríngeos. Cuando desciende el corazón se enganchan alrededor de los sextos arcos aórticos y vuelven a ascender hacia la laringe. En consecuencia, se dice que su curso es recurrente. Cuando del lado derecho la parte distal del sexto arco aórtico y el quinto arco aórtico desaparecen, el nervio laríngeo recurrente se desplaza hacia arriba y se engancha alrededor de la arteria subclavia derecha. Del lado izquierdo el

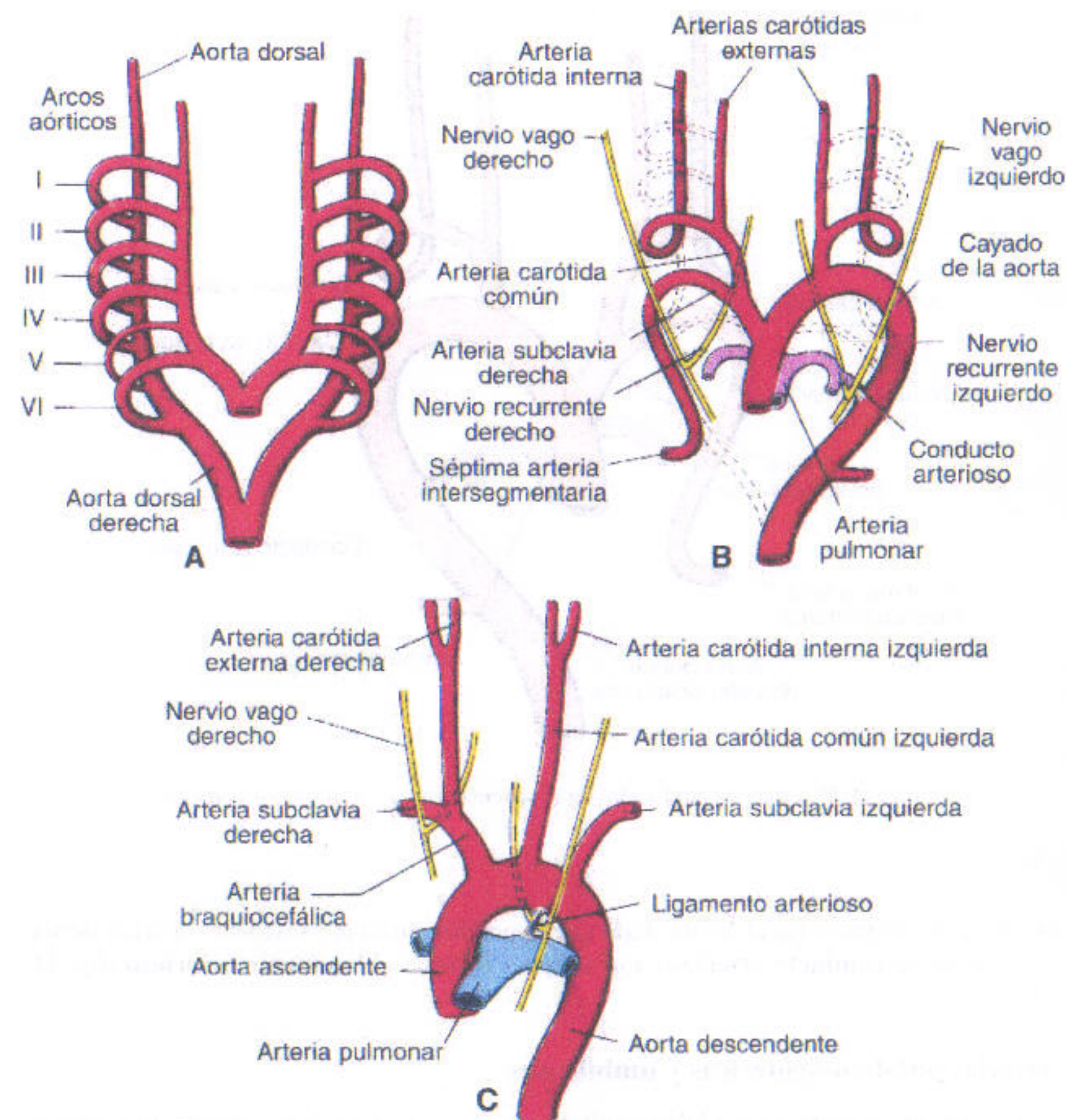


Fig. 11-34. A. Arcos aórticos y las aortas dorsales antes de adoptar su patrón vascular definitivo. B. Arcos aórticos y aortas dorsales después de la transformación. Los componentes obliterados se indican con líneas entrecortadas. Obsérvese el conducto arterioso persistente y la posición de la séptima arteria intersegmentaria, a la izquierda. C. Las grandes arterias en el adulto. Compárese la distancia entre el sitio de origen de la arteria carótida común izquierda y la subclavia izquierda en B y C. Después de la desaparición de la parte distal del sexto arco aórtico (el quinto arco nunca se forma por completo), el nervio laríngeo recurrente derecho se engancha en la arteria subclavia derecha. Del lado izquierdo, el nervio conserva su ubicación y se engancha alrededor del ligamento arterioso.

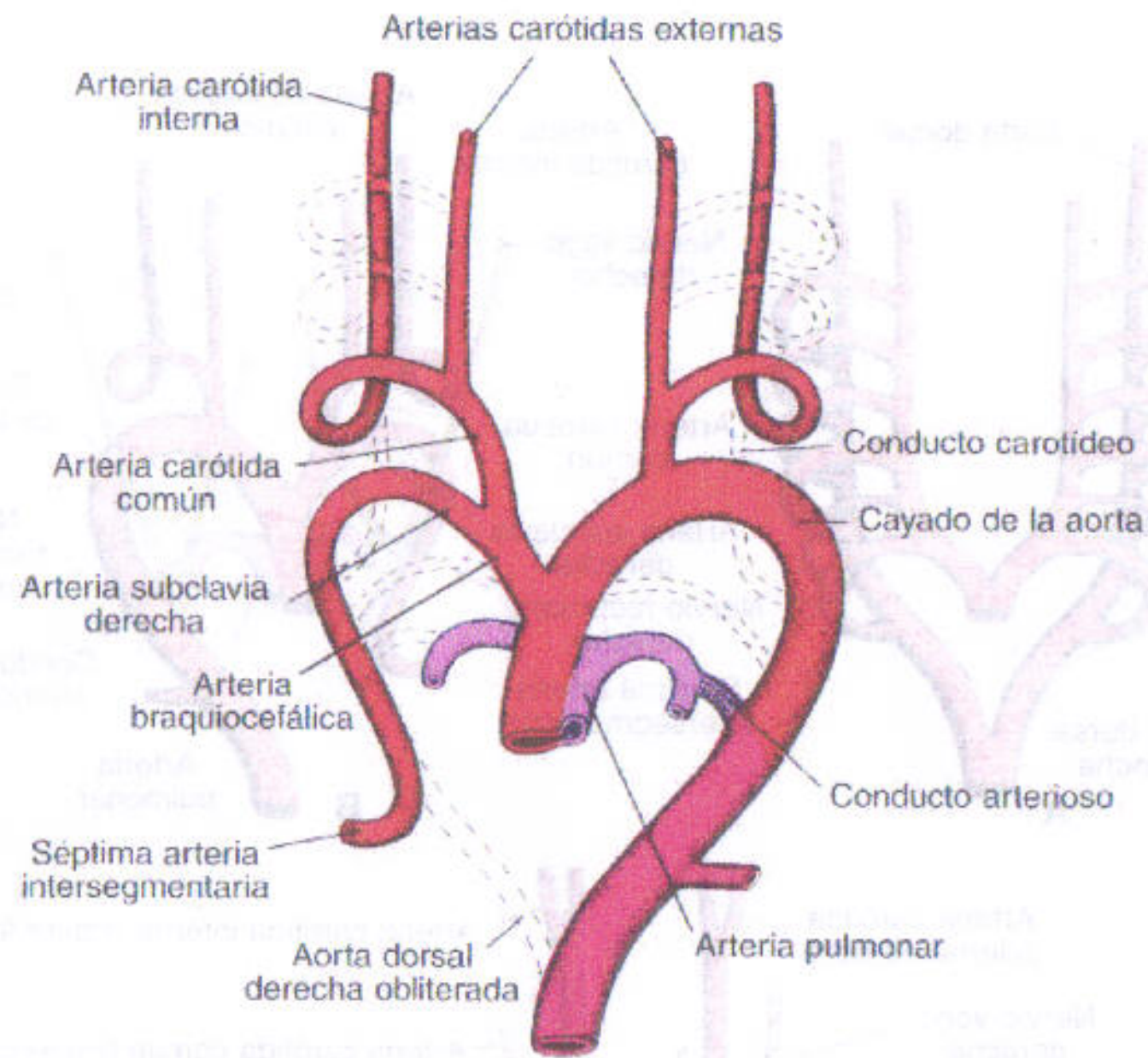


Fig. 11-35. Cambios producidos en el sistema original de los arcos aórticos.

nervio no se desplaza hacia arriba, dado que la porción distal del sexto arco aórtico persiste en forma de **conducto arterioso**, que después formará el **ligamento arterioso** (fig. 11-34).

Arterias onfalomesentéricas y umbilicales

Las **arterias onfalomesentéricas** o **vitelinas**, que en un principio son un número de vasos dispuestos en pares que se distribuyen en el saco vitelino (fig. 11-32), se fusionan gradualmente y forman las arterias situadas en el mesenterio dorsal del intestino. En el adulto corresponden al **tronco celíaco**, **arteria mesentérica superior** y **arteria mesentérica inferior**. Estos vasos se distribuyen en los derivados del **intestino anterior, medio y posterior**, respectivamente.

Las **arterias umbilicales** son, en un comienzo, un par de ramas ventrales de las aortas dorsales, que se dirigen hacia la placenta en íntima relación con la alantoides (fig. 11-32). Sin embargo, durante la cuarta semana de vida intrauterina, cada arteria adquiere una conexión secundaria con la rama dorsal de la aorta, la **arteria iliaca primitiva**, y pierde su sitio temprano de origen. Después del nacimiento, las porciones proximales de las arterias umbilicales persisten en forma de **arterias iliaca interna** y **vesical superior**, en tanto que las porciones distales se obliteran y forman los **ligamentos umbilicales medios**.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Defectos del sistema arterial

En condiciones normales el **conducto arterioso** queda cerrado funcionalmente por la contracción de su pared muscular, poco después del nacimiento, para formar el **ligamento arterioso**. Sin embargo, su cierre anatómico dependiente de la proliferación de la íntima tiene lugar de uno a tres meses más tarde. El **conducto arterioso persistente** es una de las anomalías más frecuentes de los grandes vasos (8 por cada 10.000 nacimientos), sobre todo en niños prematuros, y puede ocurrir aisladamente o en combinación con otros defectos cardíacos (figs. 11-29A y 11-30). En particular, los defectos que provocan grandes diferencias entre las presiones aórtica y pulmonar pueden hacer que pase por el conducto un abundante flujo sanguíneo, lo cual impide su cierre normal.

La **coartación de la aorta** (fig. 11-36 A y B) se produce en 3,2 de cada 10.000 nacimientos; es un estrechamiento apreciable de la luz de la aorta por debajo del origen de la arteria subclavia izquierda. Dado que la constricción puede estar situada por arriba o por abajo de la desembocadura del conducto arterioso, pueden distinguirse dos tipos de coartación: **preductal** y **posductal**. La causa de la estenosis aórtica es, fundamentalmente, una anomalía de la túnica media de la aorta que va seguida de proliferación de la íntima. En la forma preductal persiste el conducto arterioso mientras que en la posductal, que es la más común, el conducto suele estar obliterado. En este último caso se establece una circulación colateral entre las porciones proximal y distal de la aorta por medio de arterias intercostales y torácicas (mamarias) internas de grueso calibre. De tal manera la parte inferior del cuerpo recibe irrigación sanguínea.

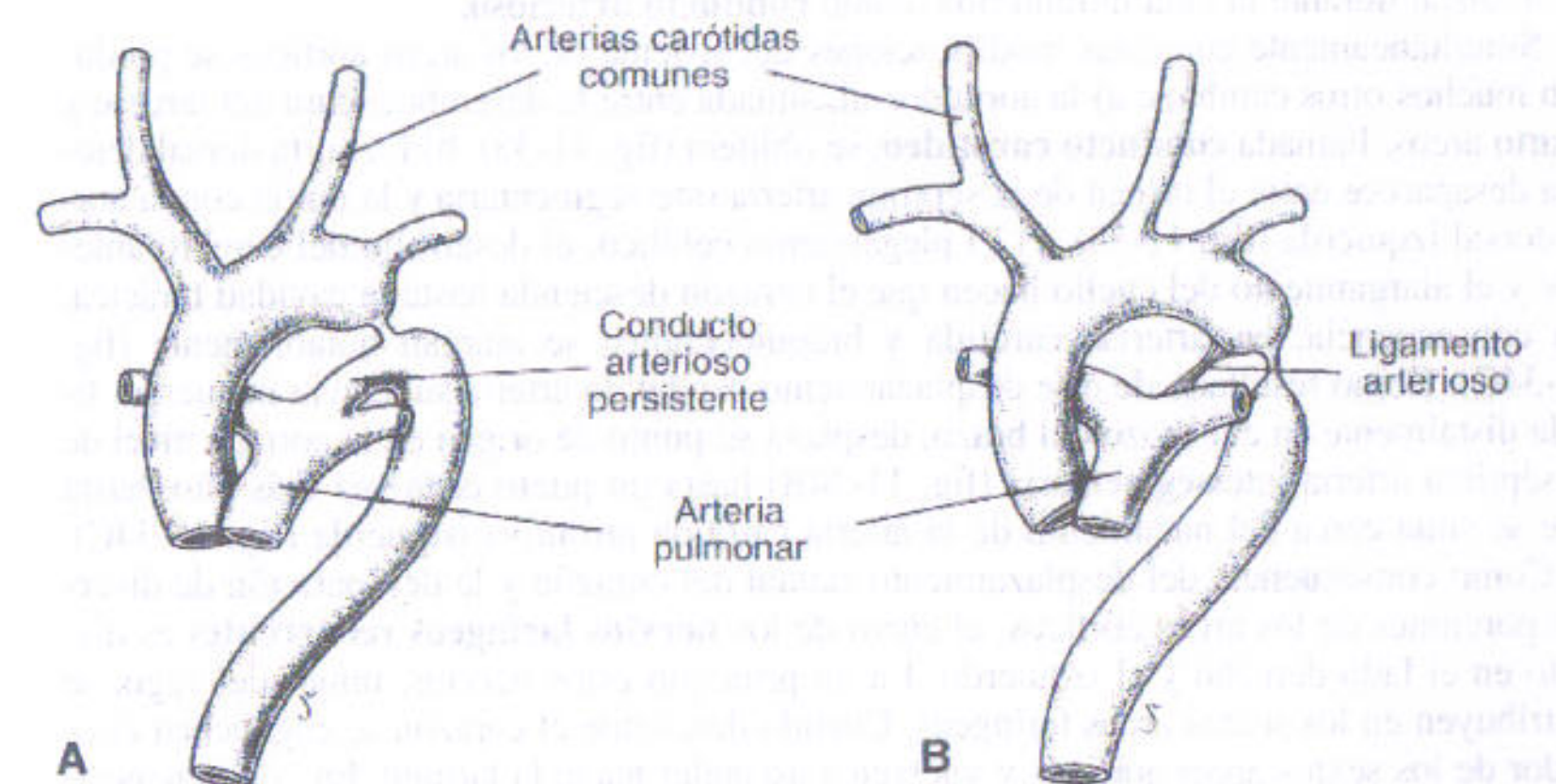


Fig. 11-36. Coartación de la aorta. A. Variante preductal. B. Variante posductal. La porción caudal del cuerpo recibe irrigación sanguínea por medio de arterias intercostales y torácicas (mamarias) internas de gran calibre e hipertrofiadas.

El **origen anormal de la arteria subclavia derecha** (fig. 11-37 A y B) es una anomalía que se produce cuando la arteria subclavia derecha es formada por la porción distal de la aorta dorsal derecha y por la séptima arteria intersegmentaria. Se ha producido la obliteración del cuarto arco aórtico y de la porción proximal de la aorta dorsal derecha. Con el acortamiento de la aorta entre la carótida primitiva izquierda y la subclavia izquierda, el origen de la arteria subclavia derecha anómala se encuentra finalmente inmediatamente por debajo del nacimiento de la arteria subclavia izquierda. Dado que su tronco deriva de la aorta dorsal derecha, debe atravesar la línea media por detrás del esófago para llegar al brazo derecho. Esta anomalía por lo general no ocasiona dificultades para la deglución y la respiración, porque no se produce compresión del esófago ni de la tráquea.

En la **duplicación del cayado de la aorta** persiste la aorta dorsal derecha entre el origen de la séptima arteria intersegmentaria y su unión con la aorta dorsal izquierda (fig. 11-38). Se forma así un **anillo vascular** que rodea a la tráquea y al esófago y a menudo los comprime, ocasionando dificultades para la respiración y la deglución.

Existe un **arco aórtico derecho** cuando el cuarto arco y la aorta dorsal del lado izquierdo están obliterados por completo y reemplazados por los vasos correspondientes del lado derecho. En ocasiones, cuando el ligamento arterioso está situado del lado izquierdo y pasa por detrás del esófago, puede causar molestias para la deglución.

El **cayado aórtico interrumpido** es una anomalía ocasionada por obliteración del cuarto arco aórtico del lado izquierdo (fig. 11-39 A y B). Con frecuencia se combina con origen anómalo de la arteria subclavia derecha. El conducto arterioso conserva su permeabilidad y la aorta descendente y la subclavia reciben sangre poco oxigenada. El tronco aórtico surte a las dos arterias carótidas primitivas.

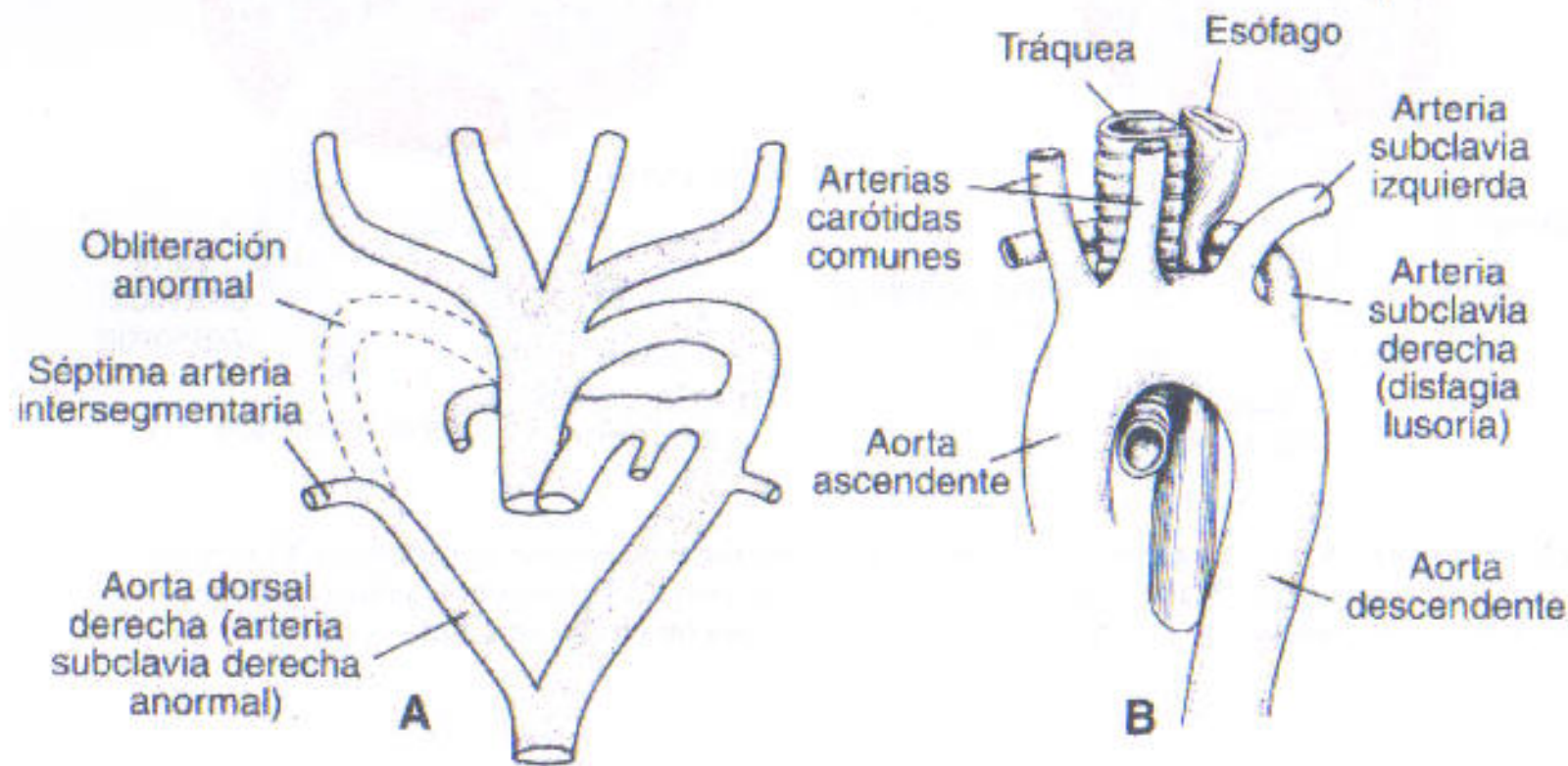


Fig. 11-37. Origen anómalo de la arteria subclavia derecha. A. Esquema que muestra la obliteración del cuarto arco aórtico derecho y la porción proximal de la aorta dorsal derecha, con persistencia de la porción distal de la aorta dorsal derecha. B. La arteria subclavia derecha anómala cruza la línea media por detrás del esófago y puede comprimirlo.

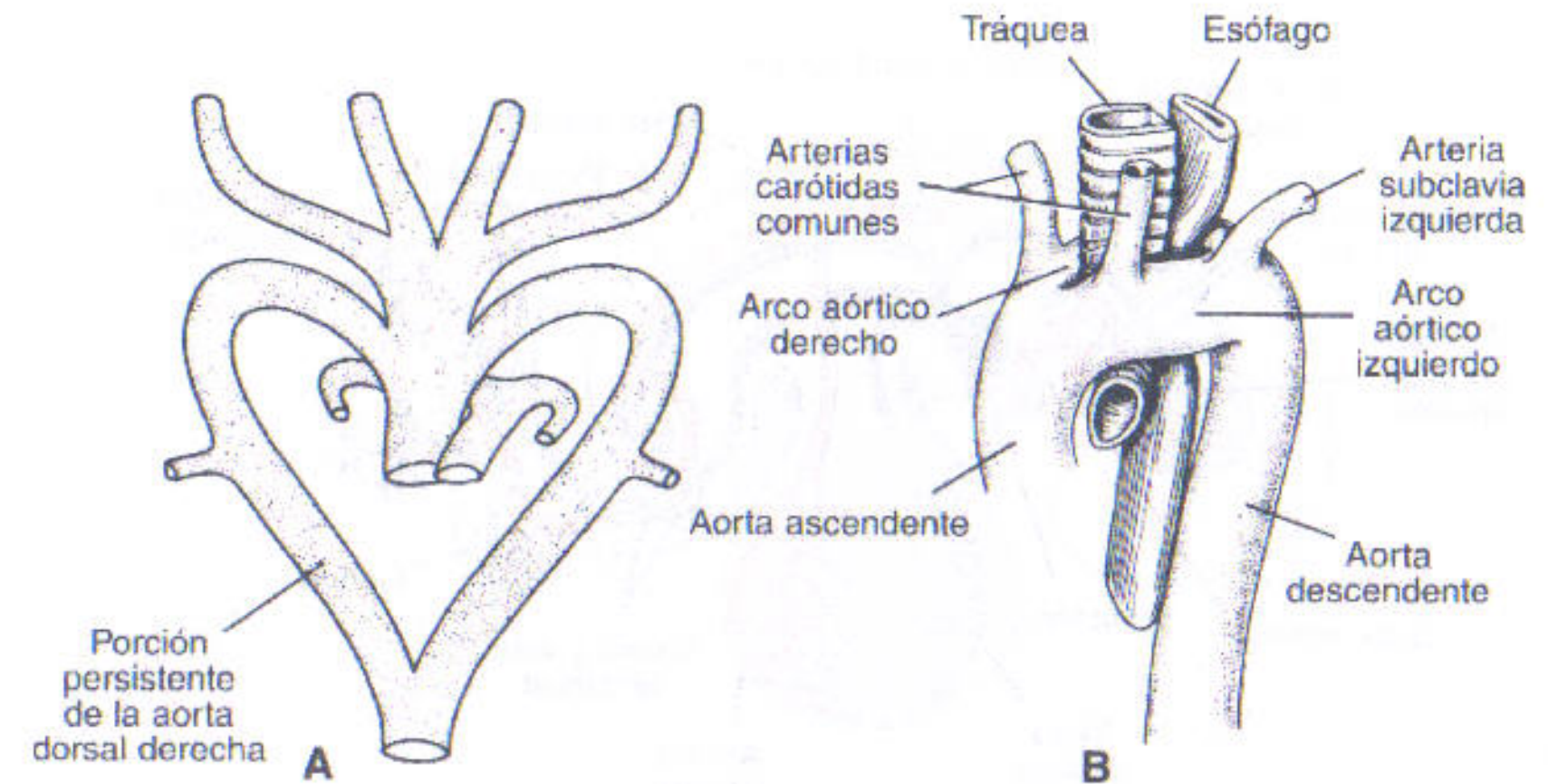


Fig. 11-38. Duplicación del cayado de la aorta. A. Persistencia de la porción distal de la aorta dorsal derecha. B. El cayado aórtico doble forma un anillo vascular alrededor de la tráquea y el esófago.

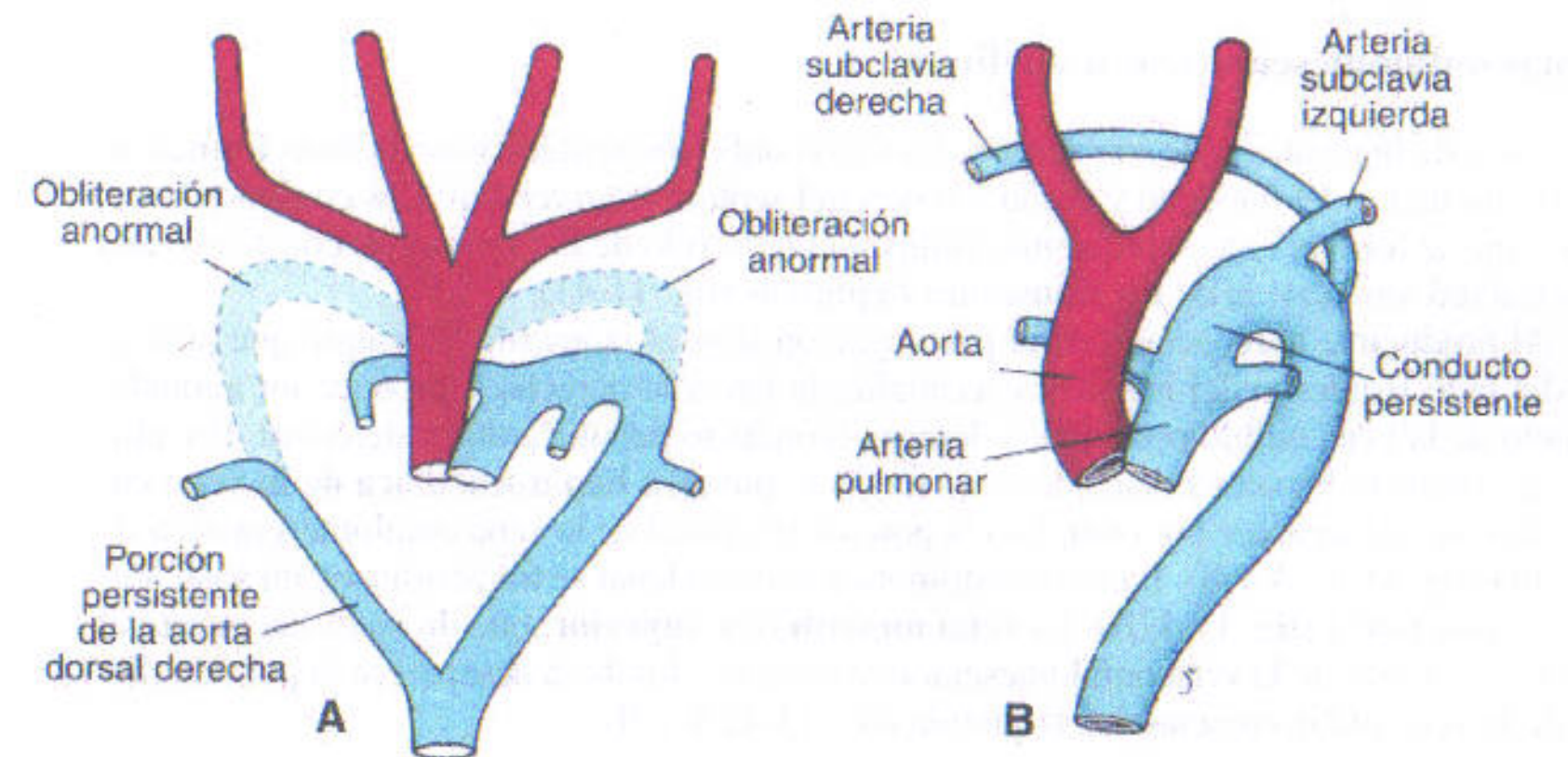


Fig. 11-39. A. Esquema que muestra la obliteración del cuarto arco aórtico del lado derecho y del izquierdo, y persistencia de la porción distal de la aorta dorsal derecha. B. Cayado aórtico interrumpido. La aorta irriga la cabeza y la arteria pulmonar, mediante el conducto arterioso, irriga al resto del cuerpo.

SISTEMA VENOSO

En la quinta semana se pueden distinguir tres pares de venas de grueso calibre: a) las **venas onfalomesentéricas** o **vitelinas**, que llevan sangre del saco vitelino al seno venoso; b) las **venas umbilicales**, que se originan en las vellosidades coriónicas y transportan sangre oxigenada al embrión, y c) las **venas cardinales**, que reciben sangre del cuerpo del embrión propiamente dicho (fig. 11-40).

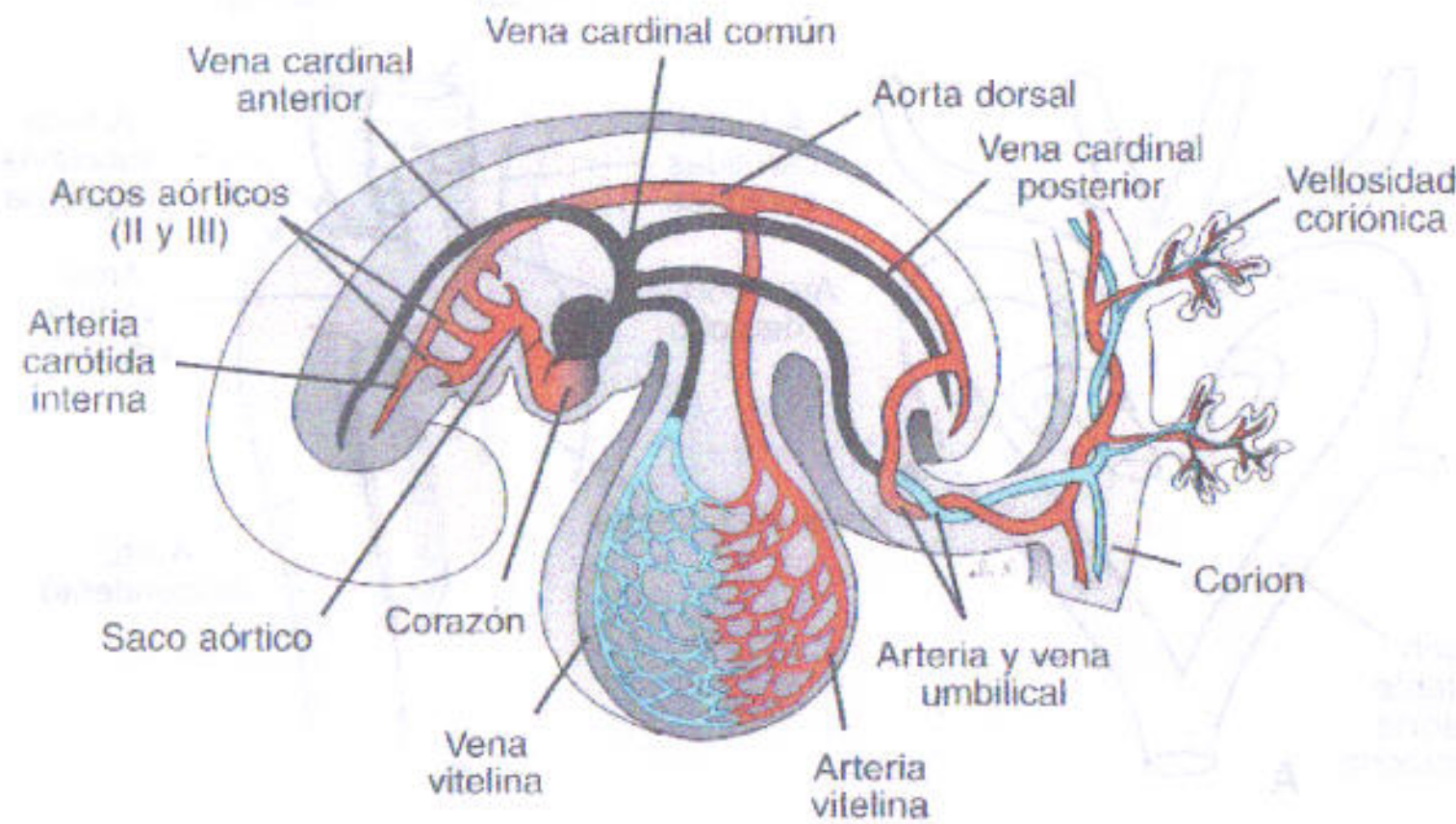


Fig. 11-40. Principales componentes de los sistemas venoso y arterial en un embrión de 4 mm (final de la cuarta semana).

Venas onfalomesentéricas o vitelinas

Antes de ingresar en el seno venoso, las venas onfalomesentéricas o vitelinas forman un plexo alrededor del duodeno y pasan a través del septum transversum. Los cordones hepáticos que se forman en el tabique interrumpen el recorrido de las venas y se constituye una extensa red vascular, la de los **sinusoides hepáticos** (fig. 11-41).

Al producirse la reducción de la prolongación sinusal izquierda, la sangre que proviene del lado izquierdo del hígado es recanalizada hacia la derecha y produce un agrandamiento de la vena onfalomesentérica derecha (conducto hepatocardiaco derecho). Por último, el conducto hepatocardiaco derecho forma la **porción hepatocardiaca de la vena cava inferior**. Desaparece por completo la porción proximal de la vena onfalomesentérica izquierda (fig. 11-42 A y B). La red anastomótica periduodenal se transforma en un vaso único, la **vena porta** (fig. 11-42B). La **vena mesentérica superior**, que drena el asa intestinal primitiva, deriva de la vena onfalomesentérica derecha. También desaparece la porción distal de la vena onfalomesentérica izquierda (fig. 11-42A y B).

Venas umbilicales

En una etapa inicial las venas umbilicales pasan a cada lado del hígado, pero pronto se comunican con los sinusoides hepáticos (fig. 11-41 A y B). Desaparece entonces la porción proximal de ambas venas umbilicales, lo mismo que el resto de la vena umbilical derecha, de modo que la vena umbilical izquierda es la única que transporta sangre desde la placenta al hígado (fig. 11-42). Al aumentar la circulación placentaria se establece una comunicación directa entre la vena umbilical izquierda y el conducto hepatocardiaco derecho, el conducto venoso (fig. 11-42A y B). Este vaso permite que la sangre no pase por el plexo sinusoidal del hígado. Después del nacimiento se obliteran la vena umbilical izquierda y el conducto venoso y forman, respectivamente, el **ligamento redondo del hígado** y el **ligamento venoso**.

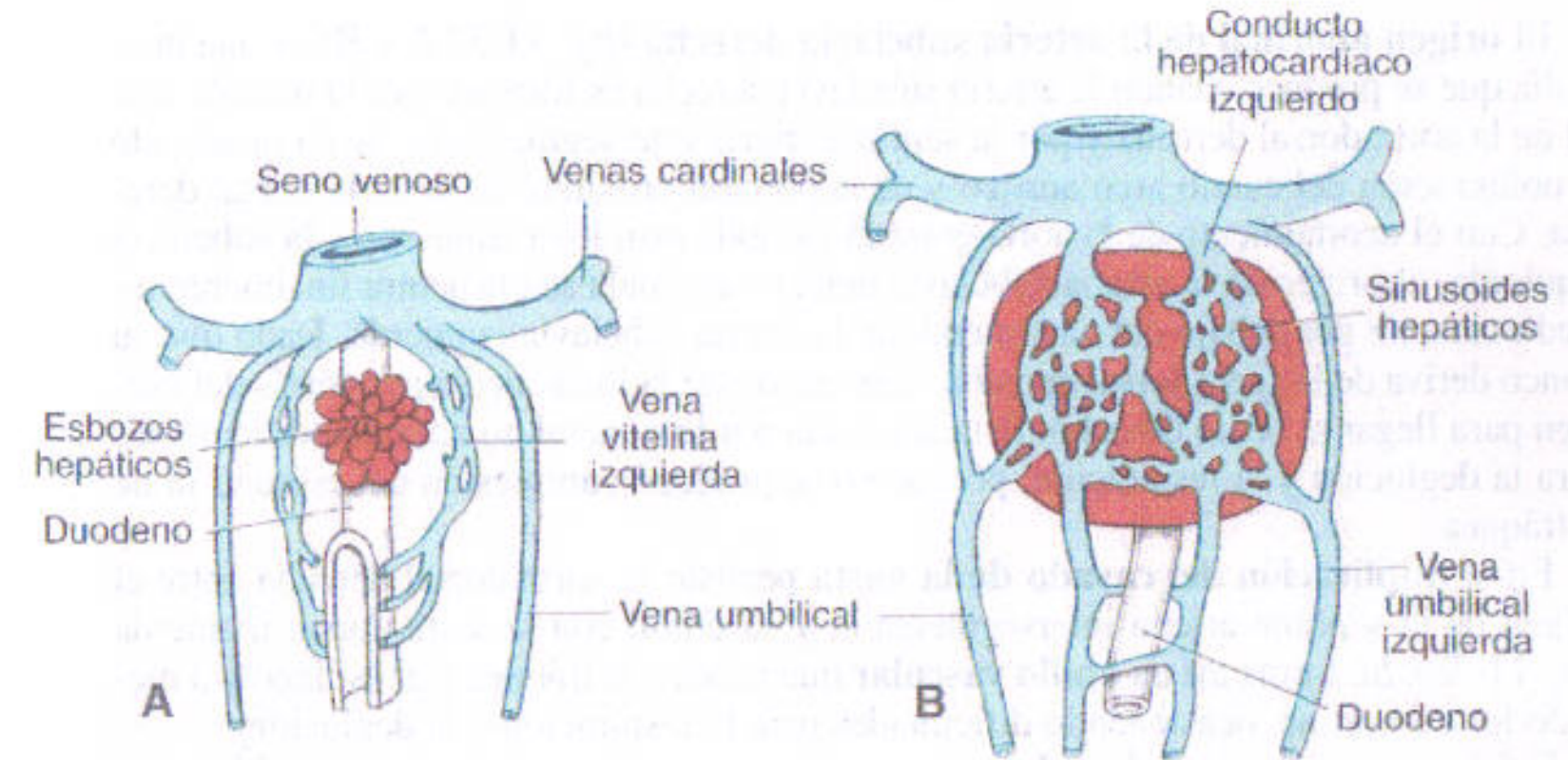


Fig. 11-41. Desarrollo de las venas umbilicales y onfalomesentéricas (vitelinas) durante la cuarta (A) y la quinta semanas (B). Advértase el plexo que rodea al duodeno, la formación de los sinusoides hepáticos y el comienzo del shunt de izquierda a derecha entre las venas onfalomesentéricas.

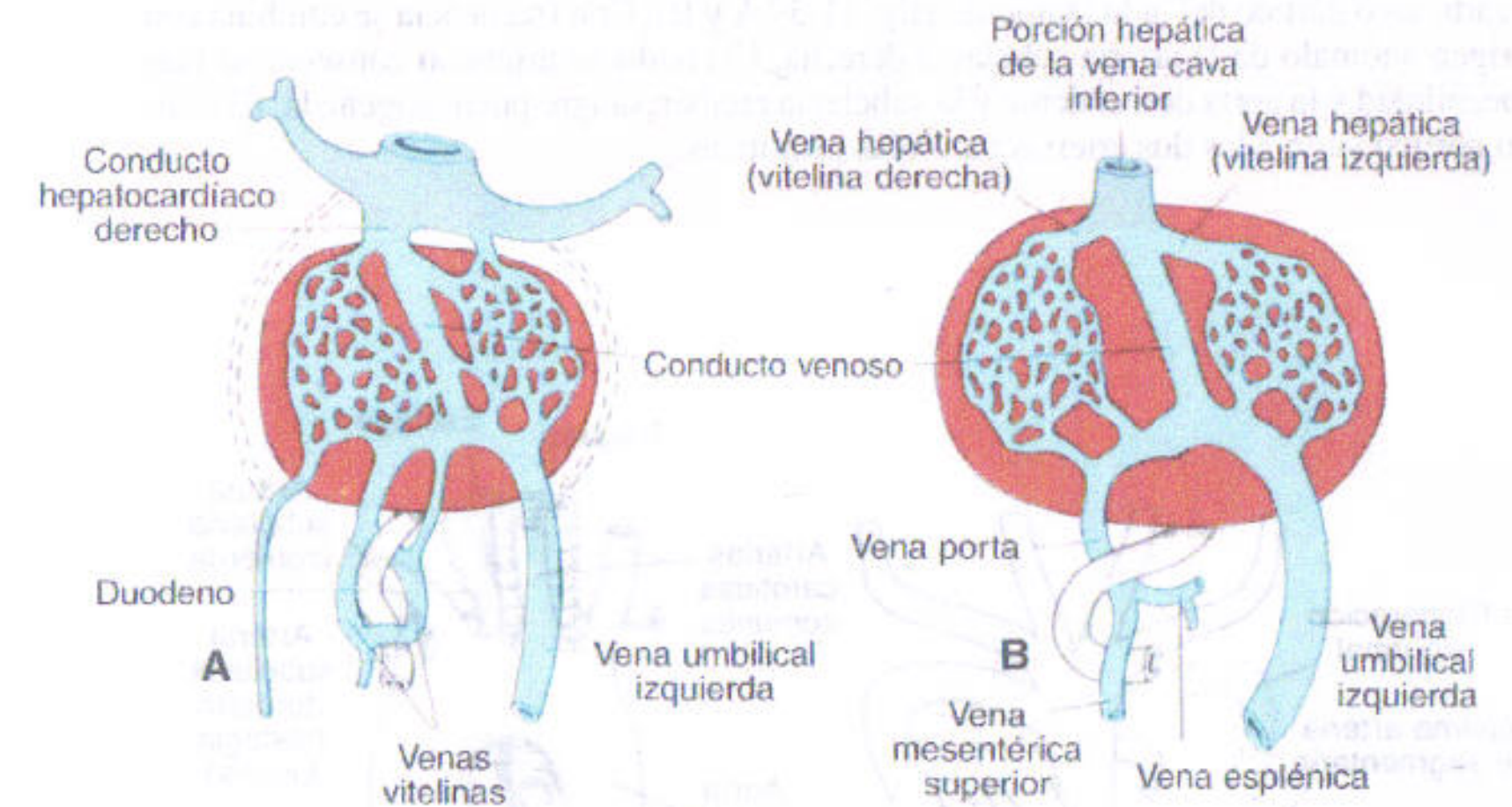


Fig. 11-42. Desarrollo de las venas onfalomesentéricas y umbilicales durante el segundo (A) y el tercer mes (B). Obsérvese la formación del conducto venoso, la vena porta y la porción hepática de la vena cava inferior. Las venas esplénica y mesentérica superior desembocan en la vena porta.

Venas cardinales

En un principio las venas cardinales forman el principal sistema de drenaje venoso del embrión. Este sistema está compuesto por las **venas cardinales anteriores**, que reciben la sangre de la porción cefálica del embrión, y las **venas cardinales posteriores**, que drenan

el resto del cuerpo. Las venas anteriores y posteriores se unen antes de penetrar en la prolongación sinusal y forman las **venas cardinales comunes**, más cortas. Durante la cuarta semana las venas cardinales constituyen un sistema simétrico (fig. 11-41A).

Durante la quinta a la séptima semanas se forman muchas otras venas: a) las **venas subcardinales**, que drenan sangre principalmente de los riñones; b) las **venas sacrocardinales**, que drenan las extremidades inferiores, y c) las **venas supracardinales**, que drenan la sangre de la pared del cuerpo por medio de las venas intercostales, asumiendo de tal manera la función de las venas cardinales posteriores (fig. 11-43).

Una característica de la formación del sistema de la vena cava es la aparición de anastomosis entre la izquierda y la derecha, de tal manera que la sangre de la izquierda es canalizada hacia el lado derecho.

La **anastomosis entre las venas cardinales anteriores** forma la **vena braquiocefálica izquierda** (fig. 11-43A y B). En consecuencia, la mayor parte de la sangre del lado izquierdo de la cabeza y de la extremidad superior izquierda es canalizada hacia la derecha. La porción terminal de la vena cardinal posterior izquierda, que penetra en la vena braquiocefálica izquierda, continúa siendo un vaso de pequeño calibre, la **vena intercostal superior izquierda** (fig. 11-43B). Este vaso recibe sangre de los espacios intercostales segundo y

tercero. La **vena cava superior** está formada por la vena cardinal común derecha y la porción proximal de la vena cardinal anterior derecha.

La **anastomosis entre las venas subcardinales** forma la **vena renal izquierda**. Una vez establecida esta comunicación, la vena subcardinal izquierda desaparece y queda únicamente su porción distal, que forma la **vena gonadal izquierda**. En consecuencia, la vena subcardinal derecha se convierte en el principal conducto de drenaje y se transforma en el **segmento renal de la vena cava inferior** (fig. 11-43B).

La **anastomosis entre las venas sacrocardinales** forma la **vena iliaca primitiva izquierda** (fig. 11-43B). Por último, la vena sacrocardinal derecha se transforma en el segmento sacrocardinal de la vena cava inferior. Cuando el segmento renal de la vena cava inferior se conecta con el segmento hepático, que deriva de la vena onfalomesentérica derecha, la vena cava inferior está completa y formada, entonces, por un segmento hepático, un segmento renal y un segmento sacrocardinal.

Al obliterarse la porción principal de las venas cardinales posteriores, las venas supracardinales se tornan más importantes en el drenaje de la pared corporal. Las venas intercostales derechas cuarta a undécima drenan en la vena supracardinal derecha, la cual, junto con una porción de la vena cardinal posterior, forma la **vena ácigos** (fig. 11-43). Del lado izquierdo, las venas intercostales cuarta a séptima desembocan en la vena supracardinal izquierda, y ésta drena en la vena ácigos y en esta circunstancia se denomina **vena hemiácigos** (fig. 11-43B).

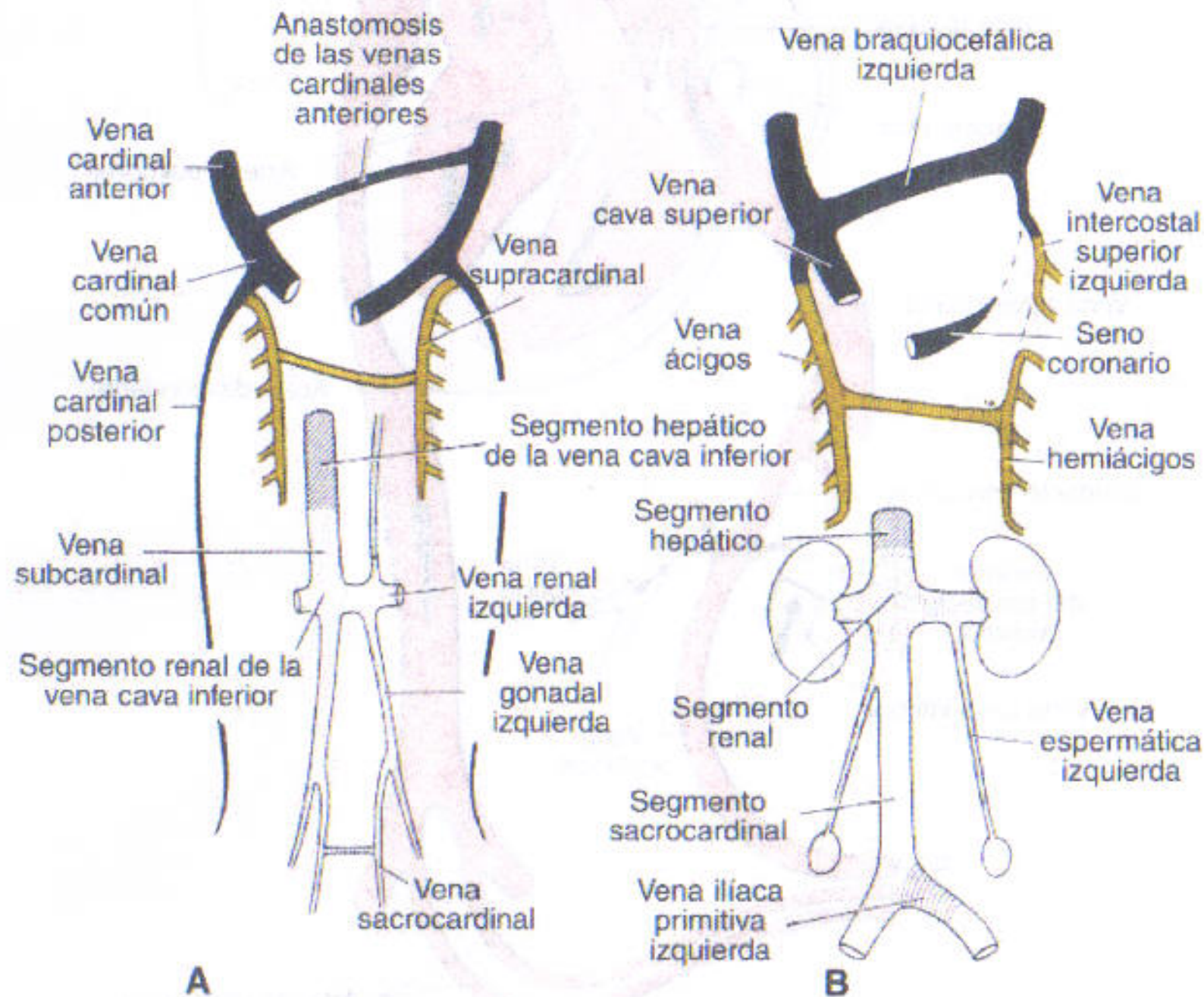


Fig. 11-43. Desarrollo de la vena cava inferior, la vena ácigos y la vena cava superior. **A.** Séptima semana. Anastomosis que se han formado entre las subcardinales, las supracardinales, las sacrocardinales y las cardinales anteriores. **B.** Sistema venoso en el neonato. Adviértanse los tres componentes de la vena cava inferior.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Defectos del sistema venoso

El desarrollo complicado de la vena cava explica por qué es frecuente observar desviaciones del patrón normal.

La **duplicación de la vena cava inferior** se produce cuando la vena sacrocardinal izquierda no pierde su conexión con la subcardinal izquierda (fig. 11-44A). La vena iliaca primitiva izquierda puede existir o no. Sin embargo, siempre se encuentra la vena gonadal izquierda como ocurre en condiciones normales.

La **vena cava inferior** está ausente cuando la vena subcardinal derecha no ha establecido conexión con el hígado y desvía la sangre directamente hacia la vena supracardinal derecha (figs. 11-43 y 11-44B). En consecuencia, la sangre que proviene de la porción caudal del cuerpo llega al corazón por la vena ácigos y la vena cava superior. La vena hepática desemboca en la aurícula derecha en el sitio que corresponde a la vena cava inferior. Por lo general esta anomalía está acompañada por otras malformaciones cardíacas.

La **vena cava superior izquierda** es una anomalía causada por la persistencia de la vena cardinal anterior izquierda y la obliteración de la vena cardinal común y de la porción proximal de las venas cardinales anteriores del lado derecho (fig. 11-45A). En este caso la sangre del lado derecho pasa al izquierdo siguiendo la vena braquiocefálica. La vena cava superior izquierda desemboca en la aurícula derecha por la prolongación sinusal izquierda, esto es, el seno coronario.

La **duplicación de la vena cava superior** se caracteriza por la persistencia de la vena cardinal anterior izquierda y la falta de la vena braquiocefálica izquierda (fig. 11-45B). La vena cardinal anterior izquierda persistente, denominada **vena cava superior izquierda**, desemboca en la aurícula derecha a través del seno coronario.

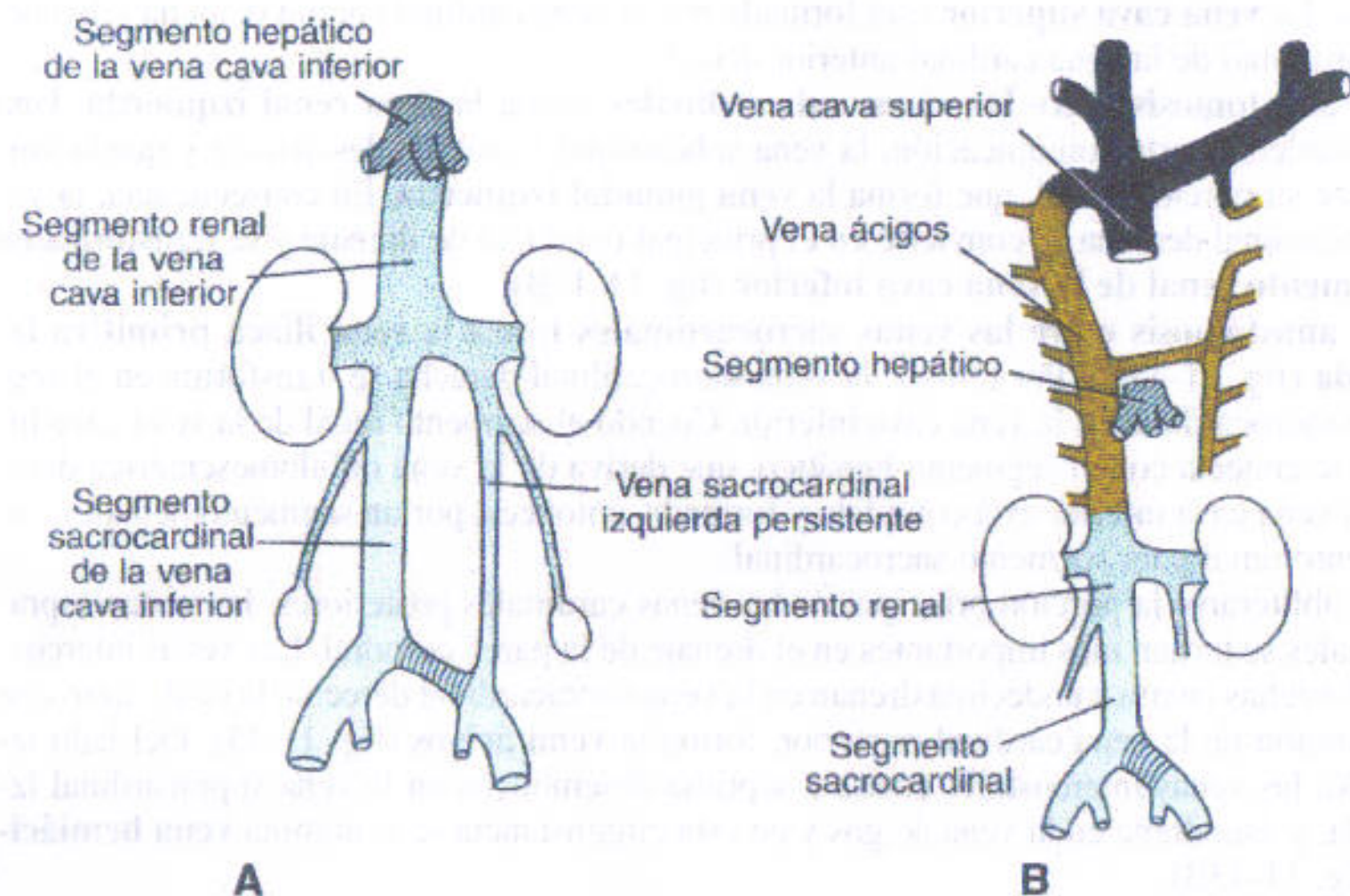


Fig. 11-44. A. Vena cava inferior doble en el nivel lumbar a causa de la persistencia de la vena sacrocardinal izquierda. B. Ausencia de vena cava inferior. La mitad inferior del cuerpo es drenada por la vena ácigos, la cual desemboca en la vena cava superior. La vena hepática vierte su sangre en el corazón por el sitio de la vena cava inferior.

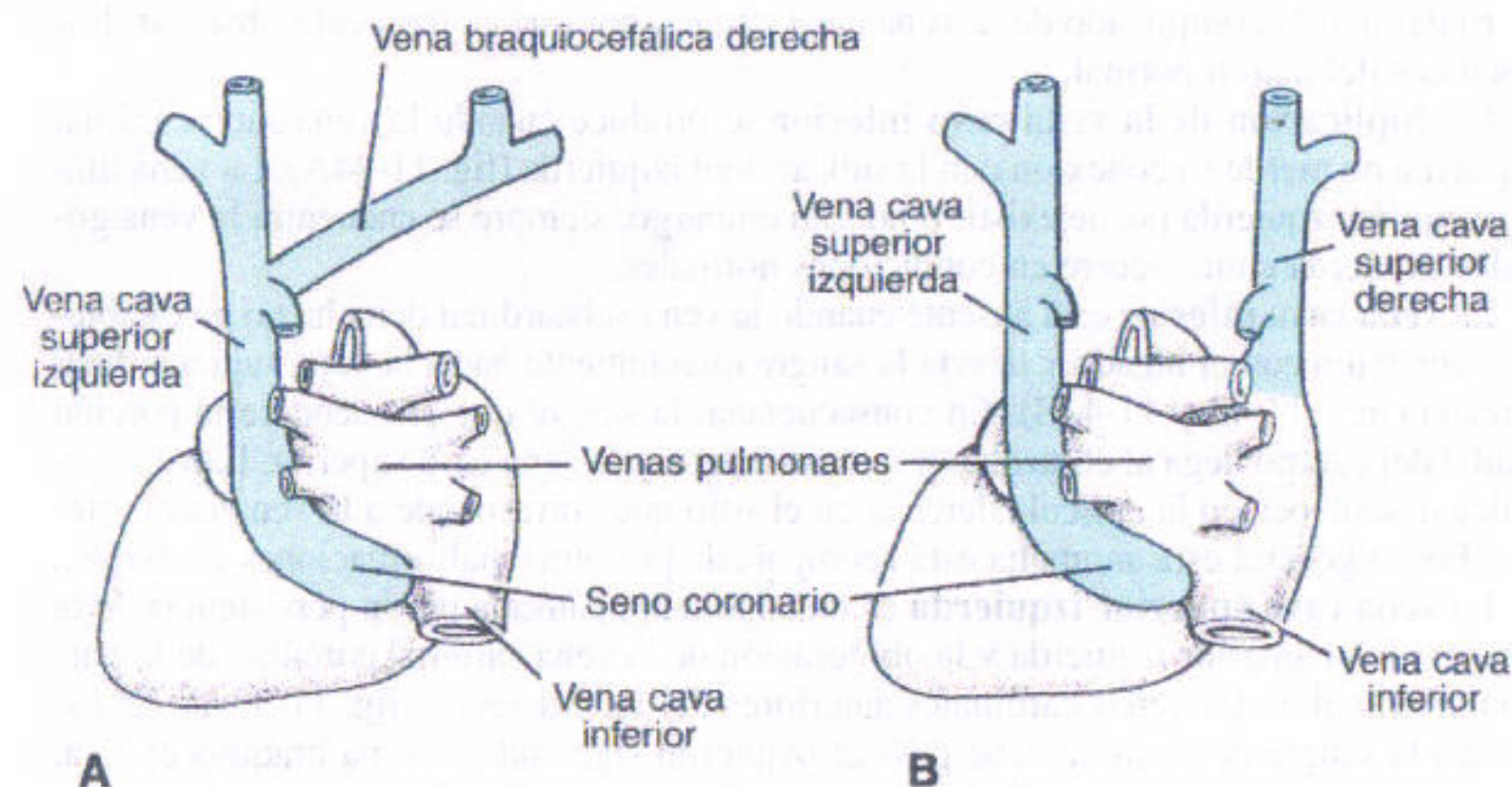


Fig. 11-45. A. Vena cava superior izquierda que desemboca en la aurícula derecha por medio del seno coronario (vista dorsal). B. Duplicación de la vena cava superior. No se ha formado la vena comunicante (braquiocefálica) entre las dos cardinales anteriores (vista dorsal).

Circulación antes y después del nacimiento

CIRCULACIÓN FETAL

Antes del nacimiento, la sangre de la placenta, saturada con oxígeno en un 80% aproximadamente, vuelve al feto por la vena umbilical. Al acercarse al hígado, el caudal principal de esta sangre fluye por el conducto venoso directamente hacia la vena cava inferior, sin pasar por el hígado. Una pequeña parte entra en los sinusoides hepáticos y allí se mezcla con la sangre de la circulación portal (fig. 11-46). Un **mecanismo de esfínter** en el con-

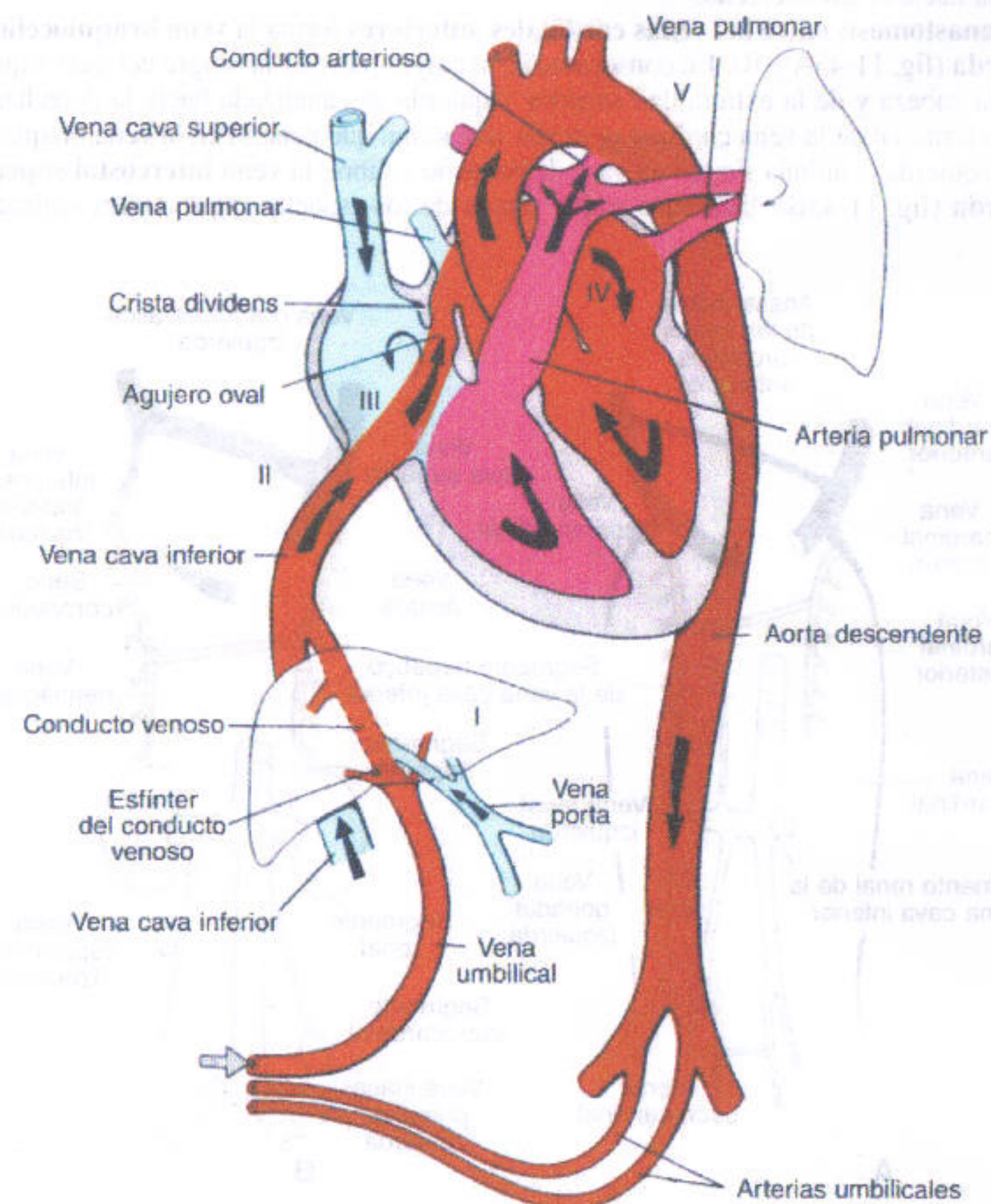


Fig. 11-46. Patrón de la circulación sanguínea fetal antes del nacimiento. Las flechas indican la dirección de la corriente circulatoria. Obsérvense los sitios en los cuales la sangre oxigenada se mezcla con sangre desoxigenada: en el hígado (I), en la vena cava inferior (II), en la aurícula derecha (III), en la aurícula izquierda (IV) y en la desembocadura del conducto arterioso en la aorta descendente (V).

ducto venoso, cerca de la desembocadura de la vena umbilical, regula el flujo de sangre umbilical por los sinusoides hepáticos. Se considera que este esfínter se cierra cuando, a causa de las contracciones uterinas, el retorno venoso es excesivo, lo cual impide la sobrecarga brusca del corazón.

Después de un corto trayecto en la vena cava inferior, donde la sangre placentaria se mezcla con la sangre desoxigenada que retorna de las extremidades inferiores, desemboca en la aurícula derecha. Aquí es guiada hacia el agujero oval por la válvula de la vena cava inferior y la parte principal de la corriente circulatoria pasa directamente a la aurícula izquierda. Sin embargo, una pequeña porción no puede pasar porque se lo impide el borde inferior del septum secundum, la **crista dividens**, y permanece en la aurícula derecha, donde se mezcla con la sangre desoxigenada que vuelve de la cabeza y los brazos por la vena cava superior.

Desde la aurícula izquierda, donde se mezcla con un pequeño volumen de sangre desoxigenada que llega de los pulmones, la corriente circulatoria desemboca en el ventrículo izquierdo y la aorta ascendente. Dado que las arterias coronarias y carótidas son las primeras ramas de la aorta ascendente, el miocardio y el cerebro reciben sangre bien oxigenada. La sangre desoxigenada que proviene de la vena cava superior fluye por el ventrículo derecho hacia el tronco de la pulmonar. Como la resistencia de los vasos pulmonares durante la vida intrauterina es alta, el volumen principal de esta sangre pasa directamente por el **conducto arterioso** hacia la aorta descendente, donde se mezcla con sangre de la aorta proximal. Desde allí la sangre se dirige hacia la placenta por las dos arterias umbilicales. La saturación de oxígeno en las arterias umbilicales es del 58% aproximadamente.

En el trayecto desde la placenta hasta los órganos del feto, la alta concentración de oxígeno en la sangre de la vena umbilical disminuye gradualmente al mezclarse con sangre desoxigenada. En teoría, esto podría ocurrir en los siguientes sitios (fig. 11-46, I-V): I) en el hígado, por mezcla con un pequeño volumen de sangre que vuelve del sistema porta; II) en la vena cava inferior, que transporta sangre desoxigenada que vuelve de las extremidades inferiores, la pelvis y los riñones; III) en la aurícula derecha, al mezclarse con sangre que proviene de la cabeza y de los miembros; IV) en la aurícula izquierda, por mezcla con sangre que retorna de los pulmones, y V) en la desembocadura del conducto arterioso en la aorta descendente.

CAMBIOS CIRCULATORIOS EN EL NACIMIENTO

Los repentinos cambios que tienen lugar en el sistema vascular en el momento del nacimiento son ocasionados por la interrupción del caudal sanguíneo placentario y el comienzo de la respiración pulmonar. Dado que al mismo tiempo el conducto arterioso se cierra por contracción muscular de su pared, el volumen de sangre que fluye por los vasos pulmonares aumenta con rapidez. Esto provoca, a su vez, un aumento de la presión en la aurícula izquierda. Simultáneamente con estas modificaciones del lado izquierdo, disminuye la presión en la aurícula derecha como consecuencia de la interrupción de la circulación placentaria. Entonces, el septum primum se adosa al septum secundum, y se produce el cierre funcional del agujero oval.

En resumen, los cambios que ocurren en el sistema vascular después del nacimiento son los siguientes (fig. 11-47):

La **obliteración de las arterias umbilicales**, acompañada por la contracción de los músculos lisos de sus paredes, es causada probablemente, por estímulos mecánicos y térmicos y por un cambio de la tensión de oxígeno. Desde el punto de vista funcional las ar-

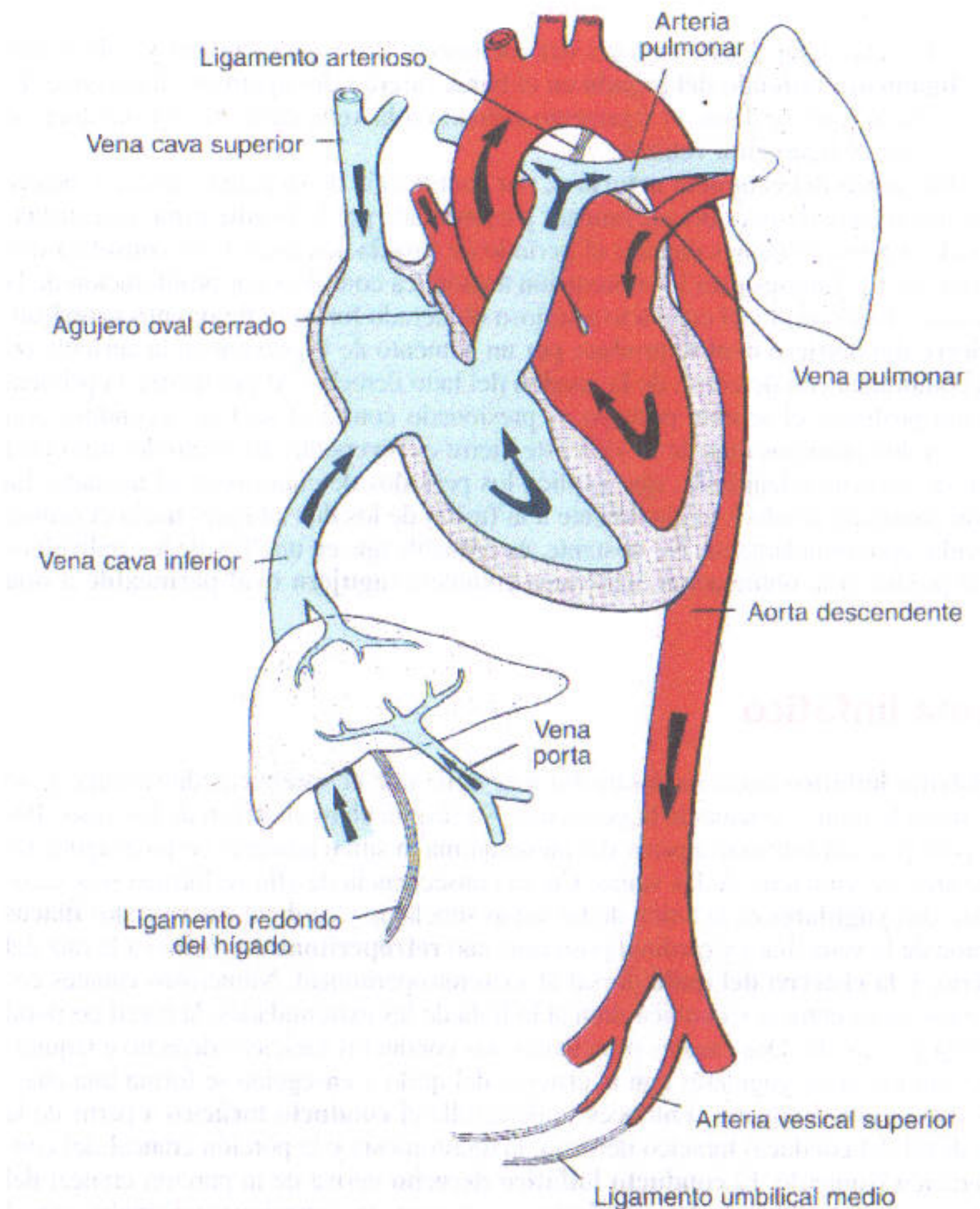


Fig. 11-47. Patrón de la circulación sanguínea posnatal humana. Advértanse los cambios que se producen como consecuencia del comienzo de la respiración y la cesación del flujo sanguíneo placentario. Flechas, dirección del flujo sanguíneo.

terias se cierran unos minutos después del nacimiento. No obstante, la obliteración verdadera por proliferación fibrosa puede insumir de dos a tres meses. Las porciones distales de las arterias umbilicales forman entonces los **ligamentos umbilicales medios**, en tanto que las porciones proximales conservan su permeabilidad y forman las **arterias vesicales superiores** (fig. 11-47).

La **obliteración de la vena umbilical y del conducto venoso** se produce poco después del cierre de las arterias umbilicales. En consecuencia, el recién nacido puede recibir san-

gre de la placenta algún tiempo después del nacimiento. La vena umbilical ya obliterada forma el **ligamento redondo del hígado** en el borde inferior del ligamento falciforme. El conducto venoso, que va desde el ligamento redondo a la vena cava inferior, también se oblitera y forma el **ligamento venoso**.

La **obliteración del conducto arterioso**, por contracción de su pared muscular, ocurre casi inmediatamente después del nacimiento y es mediada por la **bradicinina**, una sustancia liberada por los pulmones durante el período de insuflación inicial. Se considera que transcurren de 1 a 3 meses para la obliteración anatómica completa por proliferación de la túnica íntima. En el adulto, el conducto arterioso obliterado forma el **ligamento arterioso**.

El **cierre del agujero oval** se produce por un aumento de la presión en la aurícula izquierda combinado con descenso de la presión del lado derecho. Al producirse la primera respiración profunda el septum primum es presionado contra el septum secundum. Sin embargo, en los primeros días de la vida este cierre es reversible. El llanto del niño crea un shunt de derecha a izquierda, que explica los períodos de cianosis en el neonato. La aposición constante conduce gradualmente a la fusión de los dos tabiques hacia el primer año de vida, aproximadamente. No obstante, es probable que en un 20% de los individuos nunca se produzca la obliteración anatómica completa (**agujero oval permeable a una sonda**).

Sistema linfático

El **sistema linfático** inicia su desarrollo más tarde que el sistema cardiovascular y no aparece hasta la quinta semana de la gestación. No resulta claro el origen de los vasos linfáticos, pero podrían formarse a partir del mesénquima in situ o aparecer como evaginaciones saculares del endotelio de las venas. Como consecuencia de ello se forman seis sacos primarios: dos **yugulares** en la unión de las venas subclavia y cardinal anterior; dos **ilíacos** en la unión de la vena ilíaca y cardinal posterior; uno **retroperitoneal** próximo a la raíz del mesenterio, y la **cisterna del quilo** dorsal al saco retroperitoneal. Numerosos canales conectan estos sacos entre sí y también drenan la linfa de las extremidades, la pared corporal y la cabeza y el cuello. Dos canales principales, los conductos torácicos derecho e izquierdo, conectan los sacos yugulares con la cisterna del quilo y enseguida se forma una anastomosis entre estos conductos. Entonces se desarrolla el **conducto torácico** a partir de la porción distal del conducto torácico derecho, la anastomosis y la porción craneal del conducto torácico izquierdo. El **conducto linfático derecho** deriva de la porción craneal del conducto torácico derecho. Ambos conductos mantienen sus conexiones originales con el sistema venoso y desembocan en la unión de la vena yugular interna con la subclavia. Debido a que existen numerosas anastomosis, la morfología final del conducto torácico es muy variable.

RESUMEN

El sistema cardiovascular en su totalidad —el corazón, los vasos y las células sanguíneas— tienen su origen en la hoja germinativa mesodérmica. Aun cuando en una etapa inicial forman una estructura par, hacia el vigesimosegundo día de desarrollo los dos tubos (figs. 11-4 y 11-5) forman un único tubo cardíaco, ligeramente incurvado (fig. 11-6), constituido por un tubo endocárdico interno y una hoja miocárdica que lo rodea. En el curso de la cuarta a la séptima semana el corazón se divide en una estructura típica con cuatro cámaras.

El tabicamiento del corazón se debe en parte al desarrollo del tejido de las **almohadillas endocárdicas** en el canal auriculoventricular (**almohadillas auriculoventriculares**) y en la región troncoconal (**rebordes troncoconales**). Debido a la localización clave de este tejido, muchas malformaciones cardíacas están relacionadas con la morfogénesis anormal de éste.

Tabicamiento de la aurícula. El **septum primum**, especie de cresta falciforme que desciende desde el techo de la aurícula, nunca divide por completo a la aurícula en dos, sino que deja un espacio, el **ostium primum**, para la comunicación entre ambas (fig. 11-13). Más tarde, cuando se oblitera el **ostium primum** por fusión del **septum primum** con las almohadillas endocárdicas, se forma, por muerte celular programada en este septum, el **ostium secundum**. Por último se forma un **septum secundum**, pero se mantiene un orificio interauricular, el **agujero oval**. Únicamente en el **momento del nacimiento**, cuando aumenta la presión en la aurícula izquierda, los dos tabiques quedan comprimidos entre sí y se cierra toda comunicación entre ambos. Las anomalías del tabique interauricular pueden estar representadas por su falta total (fig. 11-18) o un pequeño orificio que determina lo que se denomina **agujero oval permeable a una sonda**.

Tabicamiento del canal auriculoventricular. Cuatro **almohadillas endocárdicas** rodean el canal auriculoventricular. La fusión de las almohadillas superior e inferior opuestas divide el orificio en los canales auriculoventricular derecho e izquierdo. El tejido de las almohadillas se vuelve fibroso y forma la válvula mitral (bicúspide) a la izquierda y la válvula tricúspide a la derecha (fig. 11-16). La persistencia del canal auriculoventricular común (fig. 11-19), o su división anormal (fig. 11-20B), son defectos conocidos.

Tabicamiento de los ventrículos. El tabique interventricular está formado por una porción **muscular** gruesa y una porción **membranosa** delgada (fig. 11-24) constituida por: a) una almohadilla endocárdica auriculoventricular inferior, b) el reborde del cono derecho y c) el reborde del cono izquierdo (fig. 11-22). En muchos casos no se produce la fusión de estos tres componentes, lo cual deja un agujero interventricular abierto. Si bien esta anomalía puede aparecer aisladamente, con frecuencia se encuentra combinada con otros defectos compensadores (figs. 11-27 y 11-28).

Tabicamiento del bulbo. El bulbo está dividido en: a) el tronco (aorta y tronco pulmonar), b) el cono (infundíbulo de la aorta y del tronco pulmonar) y c) la porción trabeculada del ventrículo derecho. La región del tronco se halla dividida por el **tabique aortopulmonar** en forma de espiral en dos arterias principales (fig. 11-21). Las tumefacciones del cono dividen a los infundíbulos de los canales aórtico y pulmonar y ocluyen el orificio interventricular con tejido de la almohadilla endocárdica inferior (fig. 11-22). Muchas anomalías vasculares, como la **transposición de los grandes vasos** y la **atresia valvular pulmonar**, son consecuencia de la división anormal en la región troncoconal, y en ellas pueden intervenir las células de la cresta neural que contribuyen a la formación de las tumefacciones del tronco.

Cada uno de los cinco arcos faríngeos tiene su propio arco aórtico (figs. 11-34). Cuatro importantes derivados del sistema original de arcos aórticos son: a) las arterias carótidas (tercer arco); b) el cayado de la aorta (cuarto arco aórtico izquierdo); c) la arteria pulmonar (sexto arco aórtico), la cual durante la vida intrauterina está conectada con la aorta por medio del conducto arterioso, y d) la arteria subclavia derecha, formada por el cuarto arco aórtico derecho, porción distal de la aorta dorsal derecha y la séptima arteria intersegmentaria (fig. 11-34B). Las anomalías más comunes del arco aórtico vascular comprenden: a) el conducto arterioso persistente y la coartación de la aorta (fig. 11-36), y b) cayado aórtico derecho persistente y arteria subclavia derecha anómala (figs. 11-37 y 11-38), dos anomalías que ocasionan dificultades en la respiración y la deglución.

Las arterias **onfalomesentéricas** o **vitelinas** en un principio se distribuyen en el saco vitelino pero después forman el **tronco celiaco** y las **arterias mesentéricas superior e inferior**, que irrigan las regiones del **intestino anterior medio y posterior**, respectivamente.

El par de **arterias umbilicales** se origina en las arterias ilíacas primitivas. Después del nacimiento las porciones distales de estas arterias se obliteran y forman los **ligamentos umbilicales medios**, en tanto que las porciones proximales persisten en forma de **arterias ilíacas interna y vesical**.

Sistema venoso. Pueden reconocerse tres sistemas: a) el **sistema onfalomesentérico o vitelino**, que se transforma en el **sistema porta**; b) el sistema cardinal, que forma el **sistema de la vena cava**, y c) el **sistema umbilical**, que desaparece después del nacimiento. El complicado sistema de la vena cava se caracteriza por numerosas anomalías como duplicación de la vena cava inferior y superior, y vena cava superior izquierda (fig. 11-45).

Modificaciones posnatales. Durante la vida prenatal la circulación placentaria proporciona oxígeno al feto, pero después del nacimiento los pulmones se hacen cargo del intercambio de gases. En el momento del nacimiento y durante los primeros meses de la vida tienen lugar las siguientes modificaciones en el sistema circulatorio: a) obliteración del conducto arterioso; b) obliteración del agujero oval; c) obliteración de la vena umbilical y del conducto venoso, que se transforman en el **ligamento redondo del hígado** y el **ligamento venoso**, y d) obliteración de las arterias umbilicales que forman los **ligamentos umbilicales medios**.

Sistema linfático. El sistema linfático se desarrolla más tarde que el sistema cardiovascular y se origina en la forma de cinco sacos: dos yugulares, dos ilíacos, uno retroperitoneal y la cisterna del quilo. Se forman numerosos canales que comunican estos sacos y drenan otras estructuras. Por último, se forma el **conducto torácico** por anastomosis de los conductos torácicos derecho e izquierdo, la porción distal del conducto torácico derecho y la porción craneal del conducto torácico izquierdo. El **conducto linfático derecho** surge a partir de la porción craneal del conducto torácico derecho.

PROBLEMAS A RESOLVER

1. En la ecografía de una mujer de 35 años que se encuentra en la duodécima semana de gestación se observa una imagen anómala del corazón fetal. En lugar de la visión de las cuatro cámaras que proporciona la típica "cruz" se advierte la falta de una porción por debajo de la barra transversal. ¿Qué estructuras comprende la cruz y qué defecto tiene probablemente el niño?
2. En el momento del nacimiento un niño presenta graves malformaciones craneofaciales y transposición de los grandes vasos. ¿Cuál sería la población celular que ha intervenido en estas anomalías y qué tipo de lesión pudo haber producido este efecto?
3. ¿Qué tipo de tejido es crítico para el mecanismo de división del corazón en cuatro cámaras y la transformación del tracto de salida en los canales aórtico y pulmonar?
4. Un paciente presenta dificultades para la deglución. ¿Qué tipo de anomalía o anomalías vasculares podrían haber producido esta situación? ¿Cuál es su origen embriológico?

Lecturas sugeridas

- Adkins RB, et al.: Dysphagia associated with aortic arch anomaly in adults. *Am Surg* 52:238, 1986.
- Basson CT, et al.: Mutations in human TBX5 cause limb and cardiac malformation in Holt-Oram syndrome. *Nat Genet* 15:30, 1997.
- Bruyer HJ, Kargas SA, Levy JM: The causes and underlying developmental mechanisms of congenital cardiovascular malformation: a critical review. *Am J Med Genet* 3:411, 1987.
- Clark EB: Cardiac embryology: its relevance to congenital heart disease. *Am J Dis Child* 140:41, 1986.
- Coffin D, Poole TJ: Embryonic vascular development: immunohistochemical identification of the origin and subsequent morphogenesis of the major vessel primordia of quail embryos. *Development* 102:735, 1988.
- Fishman MC, Chien KR: Fashioning the vertebrate heart: earliest embryonic decisions. *Development* 124:2099, 1997.
- Harvey RP: NK-2 homeobox genes and heart development. *Dev Biol* 178:203, 1996.
- Hirakow R: Development of the cardiac blood vessels in staged human embryos. *Acta Anat* 115:220, 1983.
- Ho E, Shimada Y: Formation of the epicardium studied with the scanning electron microscope. *Dev Biol* 66:579, 1978.
- Kirby ML, Gale TF, Stewart DE: Neural crest cells contribute to normal aorticopulmonary septation. *Science* 220:1059, 1983.
- Kirklin JW, et al.: Complete transposition of the great arteries: treatment in the current era. *Pediatr Clin North Am* 37:171, 1990.
- Li QY, et al.: Holt-Oram syndrome is caused by mutations in TBX5, a member of the Brachyury (T) gene family. *Nat Genet* 15:21, 1997.
- Manasek FJ, Burnside MB, Waterman RE: Myocardial cell shape change as a mechanism of embryonic heart looping. *Dev Biol* 29:349, 1972.
- Noden DM: Origins and assembly of avian embryonic blood vessels. *Ann NY Acad Sci* 588:236, 1990.
- Schmidt KG, Silverman WH: Evaluation of the fetal heart by ultrasound. In Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. Philadelphia, WB Saunders, 1988.
- Schott JJ, et al.: Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor NKX2-5. *Science* 281:108, 1998.
- Skandalakis JE, Gray SW: *Embryology for Surgeons: The Embryological Basis for the Treatment of Congenital Anomalies*. 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994.

12 Aparato respiratorio

Formación de los esbozos pulmonares

Cuando el embrión tiene aproximadamente cuatro semanas, aparece el **divertículo respiratorio** (esbozo pulmonar) como una evaginación de la pared ventral del intestino anterior (fig. 12-1A). En consecuencia, el **epitelio** de revestimiento interno de la laringe, la tráquea y los bronquios, lo mismo que el de los pulmones, tiene **origen endodérmico**. Los componentes **cartilaginoso, muscular y conectivo** de la tráquea y los pulmones, derivan del **mesodermo esplácnico** que circunda al intestino anterior.

En un período inicial, el esbozo pulmonar comunica ampliamente con el intestino anterior (fig. 12-1B), pero cuando el divertículo se extiende en dirección caudal queda separado de éste por la aparición de dos rebordes longitudinales, los **rebordes traqueoesofágicos** (fig. 12-2A). Al fusionarse más tarde, estos rebordes forman el **tabique traqueoesofágico**; de este modo el intestino anterior queda dividido en una porción dorsal, el **esófago**, y otra ventral, la **tráquea** y los **esbozos pulmonares** (fig. 12-2B y C). Sin embargo, el primordio respiratorio sigue comunicado con la faringe a través del **orificio laríngeo** (fig. 12-2D).

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Las anomalías de la separación del esófago y la tráquea por el tabique traqueoesofágico producen **atresia esofágica** acompañada de **fístulas traqueoesofágicas** o no. Estos defectos aparecen con una frecuencia de uno por cada 3.000 nacimientos, aproximadamente, y en el 90% de los casos la porción superior del esófago termina en un saco ciego mientras que el segmento inferior forma una fístula que comunica con la tráquea (fig. 12-3A). La atresia esofágica aislada (fig. 12-3B) y la fístula traqueoesofágica en forma de H con atresia esofágica (fig. 12-3C) representan, cada una, el 4% de los casos. Otras variantes (fig. 12-3D y E) comprenden el 1%, aproximadamente, de cada uno de estos defectos. Estas anomalías están acompañadas por otros defectos congénitos, como las anomalías cardíacas que se presentan en el 33% de estos casos. En este sentido, las fístulas traqueoesofágicas forman parte de la asociación **VACTERL** (anomalías vertebrales, atresia anal, defectos cardíacos, fístula traqueoesofágica, atresia esofágica, anomalías renales y de las extremidades [en inglés, Vertebral, anomalies, Anal atresia, Cardiac defects, Tracheoesophageal fistula, Esophageal atresia, Renal anomalies and Limb defects]), conjunto de anomalías de etiología desconocida pero que aparece con mayor frecuencia de la esperada por azar únicamente.

Una complicación de algunas fístulas traqueoesofágicas es el polihidramnios, dado que en algunos tipos de fístulas el líquido amniótico no puede pasar al estómago y los intestinos. Además, pueden entrar en la tráquea a través de una fístula el contenido gástrico o líquido amniótico, o ambos, y causar neumonitis y neumonía.

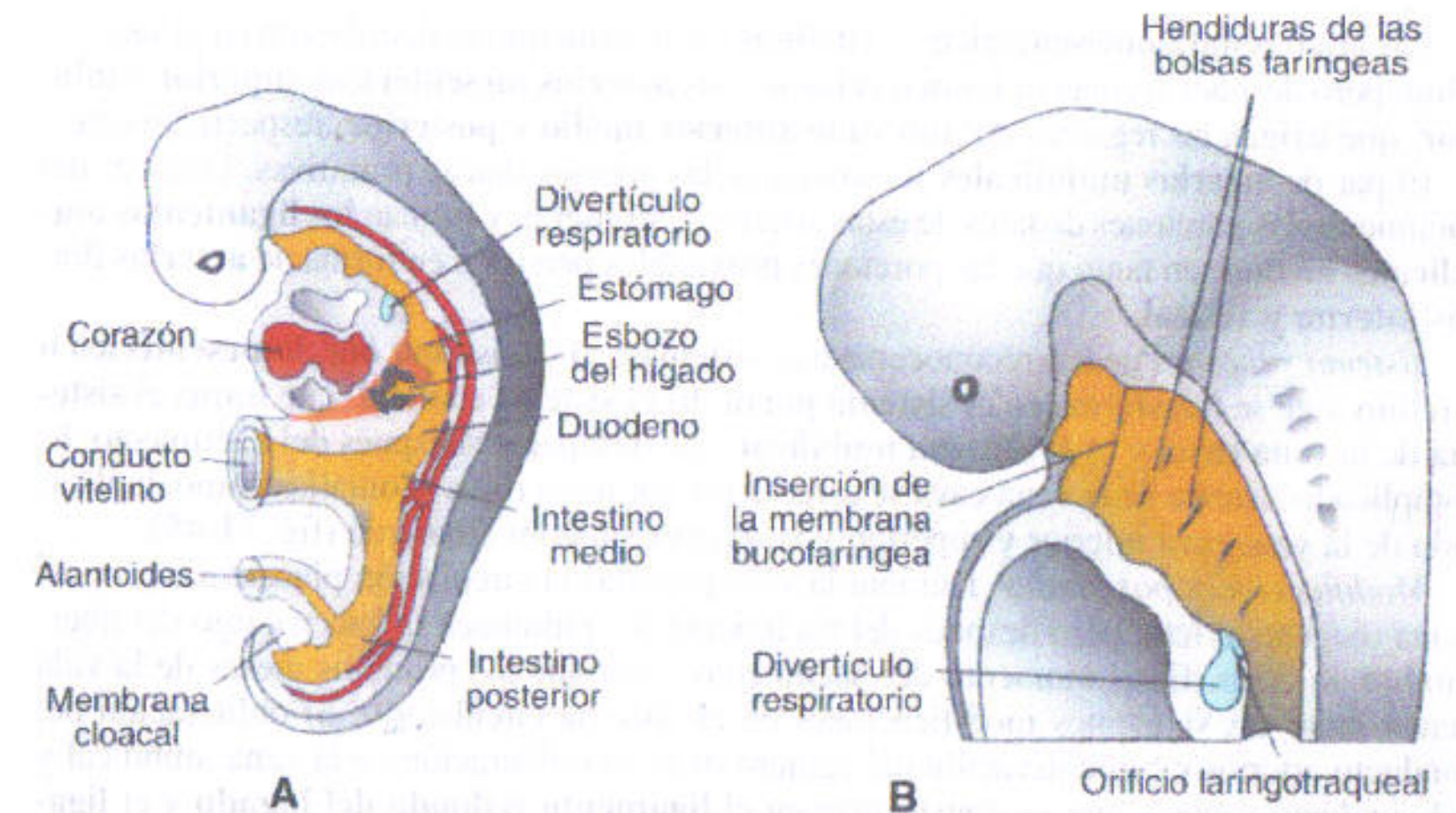


Fig. 12-1. A. Embrión de 25 días de gestación, aproximadamente, que muestra la relación del divertículo respiratorio con el corazón, el estómago y el hígado. B. Corte sagital a través del extremo cefálico de un embrión de 5 semanas, para mostrar las aberturas de las bolsas faríngeas y el orificio laríngeo.

Laringe

El revestimiento interno de la laringe es de origen endodérmico, pero los cartílagos y los músculos provienen del mesénquima de los **arcos faríngeos cuarto y sexto**. Como consecuencia de la rápida proliferación de este mesénquima, se modifica la conformación del orificio laríngeo, que de una hendidura sagital toma forma de T (fig. 12-4A). En un período ulterior, cuando el mesénquima de los dos arcos se transforma en los **cartílagos tiroideos**,

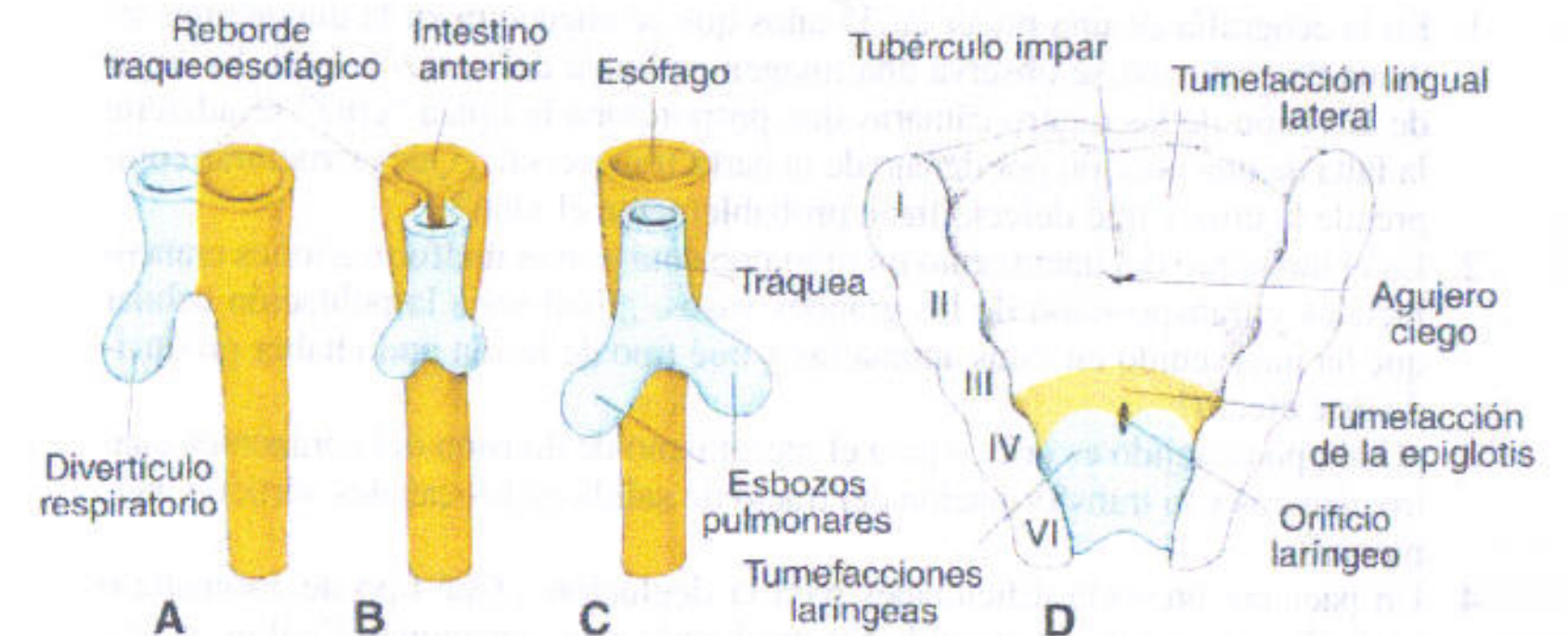


Fig. 12-2. A, B y C. Etapas sucesivas del desarrollo del divertículo respiratorio. Obsérvense los rebordes traqueoesofágicos y la formación del tabique, que divide al intestino anterior en el esófago y la tráquea con los esbozos pulmonares. D. La porción ventral de la faringe vista desde arriba. Nótese el orificio laríngeo y las tumefacciones que lo rodean.

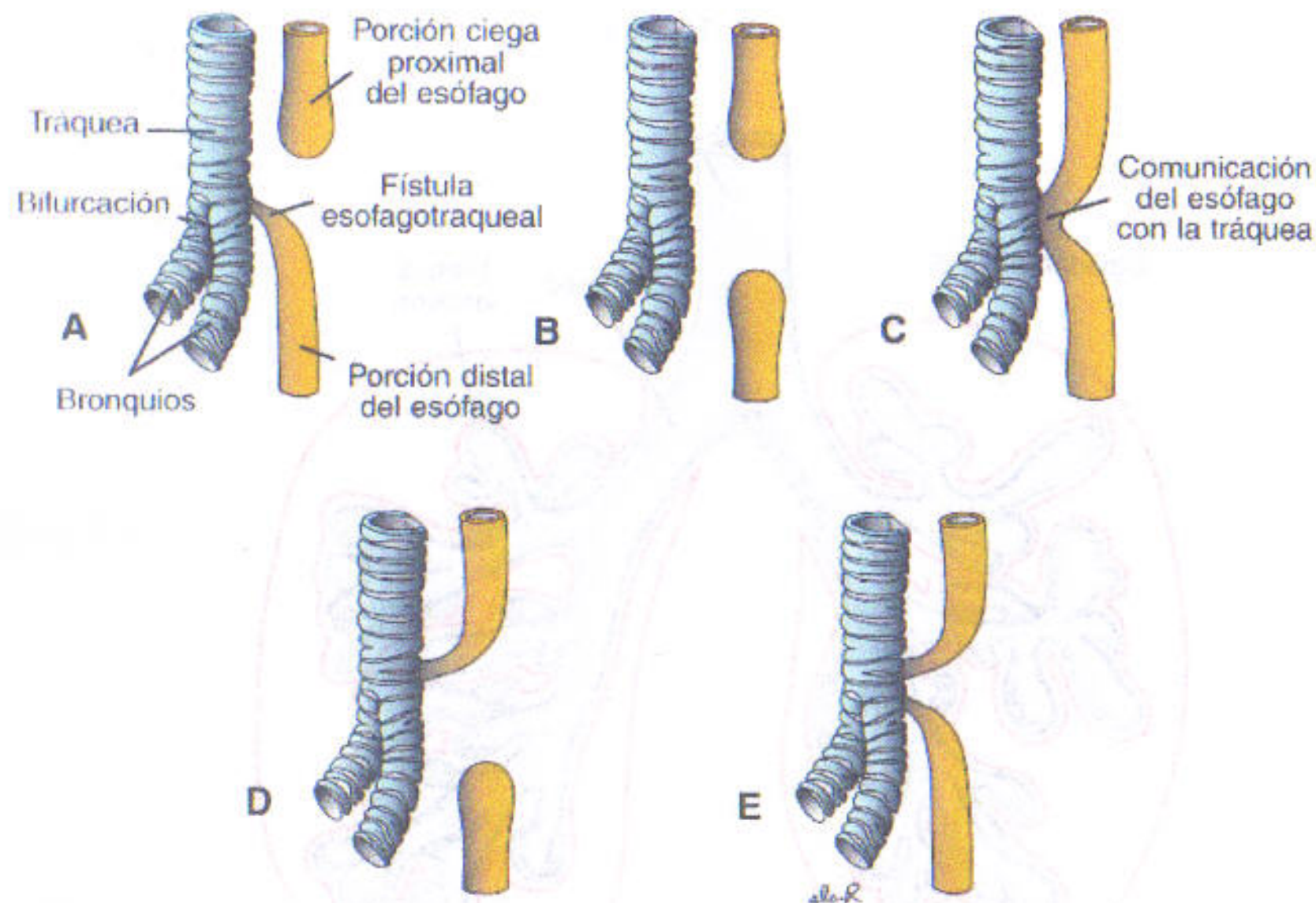


Fig. 12-3. Diversos tipos de atresia esofágica y/o fistula traqueoesofágica. A. La anomalía más frecuente (90% de los casos) se produce cuando el extremo superior del esófago termina en un saco ciego y el segmento inferior forma una fistula con la tráquea. B. Atresia esofágica aislada (4% de los casos). C. Fistula traqueoesofágica en forma de H (4% de los casos). D y E. Otras variantes (1% de los casos cada una).

ericoideas y aritenoides, puede identificarse la forma característica del orificio laríngeo en el adulto (fig. 12-4B).

Más o menos en la misma época en que se forman los cartílagos, también prolifera rápidamente el epitelio laríngeo, provocando la oclusión temporal de su luz. Después, cuando tiene lugar la vacuolización y la recanalización, se forma un par de cavidades laterales, los **ventrículos laríngeos**. Estos espacios están limitados por pliegues de tejido que no desaparecen sino que se convierten por diferenciación en las **cuerdas vocales falsas y verdaderas**.

Como los músculos de la laringe derivan del mesénquima del cuarto y sexto arcos faríngeos, todos ellos están inervados por ramos del décimo par craneal, el **nervio vago**. El **nervio laríngeo superior** inerva a los derivados del cuarto arco faríngeo, y el **nervio laríngeo recurrente** a los del sexto arco faríngeo. (Se encontrarán más detalles acerca de los cartílagos laríngeos en el capítulo 15.)

Tráquea, bronquios y pulmones

En el curso de su separación del intestino anterior, el **esbozo pulmonar** forma la tráquea y dos evaginaciones laterales, los **esbozos bronquiales** (fig. 12-2B y C). Al comienzo de la quinta semana cada uno de estos esbozos se agranda para formar los bronquios principales derecho e izquierdo. El derecho se divide más tarde en tres bronquios secundarios, y el

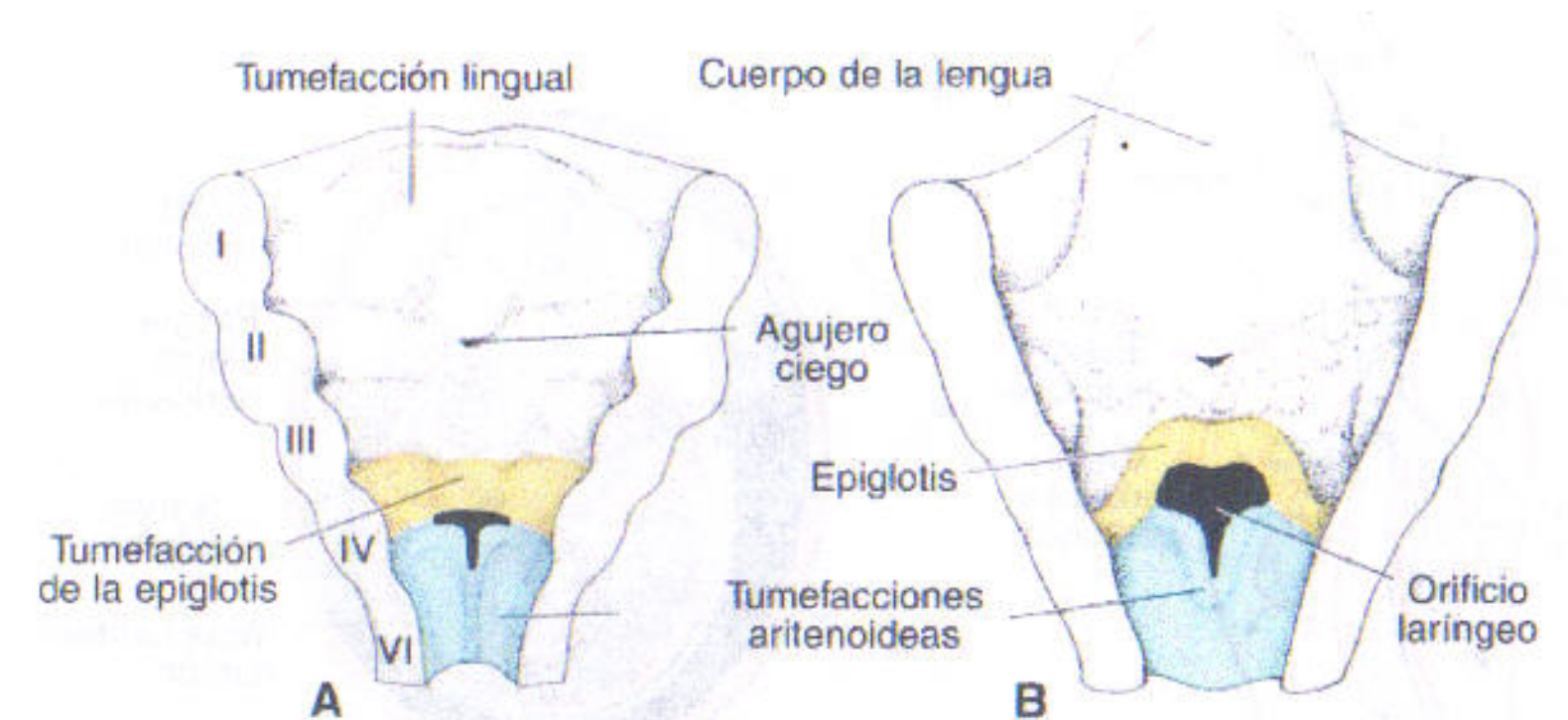


Fig. 12-4. Orificio laríngeo y tumefacciones que lo rodean en etapas sucesivas de desarrollo. A. A las 6 semanas. B. A las 12 semanas.

izquierdo en dos (fig. 12-5A), lo cual anuncia la presencia de tres lóbulos derechos y dos izquierdos (fig. 12-5B y C).

Al producirse el crecimiento en dirección caudal y lateral, los esbozos pulmonares se introducen en la cavidad corporal (fig. 12-6). Este **espacio para los pulmones** es bastante angosto y recibe el nombre de **canal pericardio peritoneal**. Se encuentran a cada lado del intestino anterior (fig. 10-4) y gradualmente es ocupado por los esbozos pulmonares en crecimiento. Cuando los canales pericardioperitoneales son separados de las cavidades peritoneal y pericárdica por los pliegues pleuroperitoneal y pleuropericárdico, respectivamente, los espacios que quedan son las **cavidades pleurales primitivas** (véase cap. 10). El mesodermo, que recubre la parte externa del pulmón, evoluciona para convertirse en la **pleura**

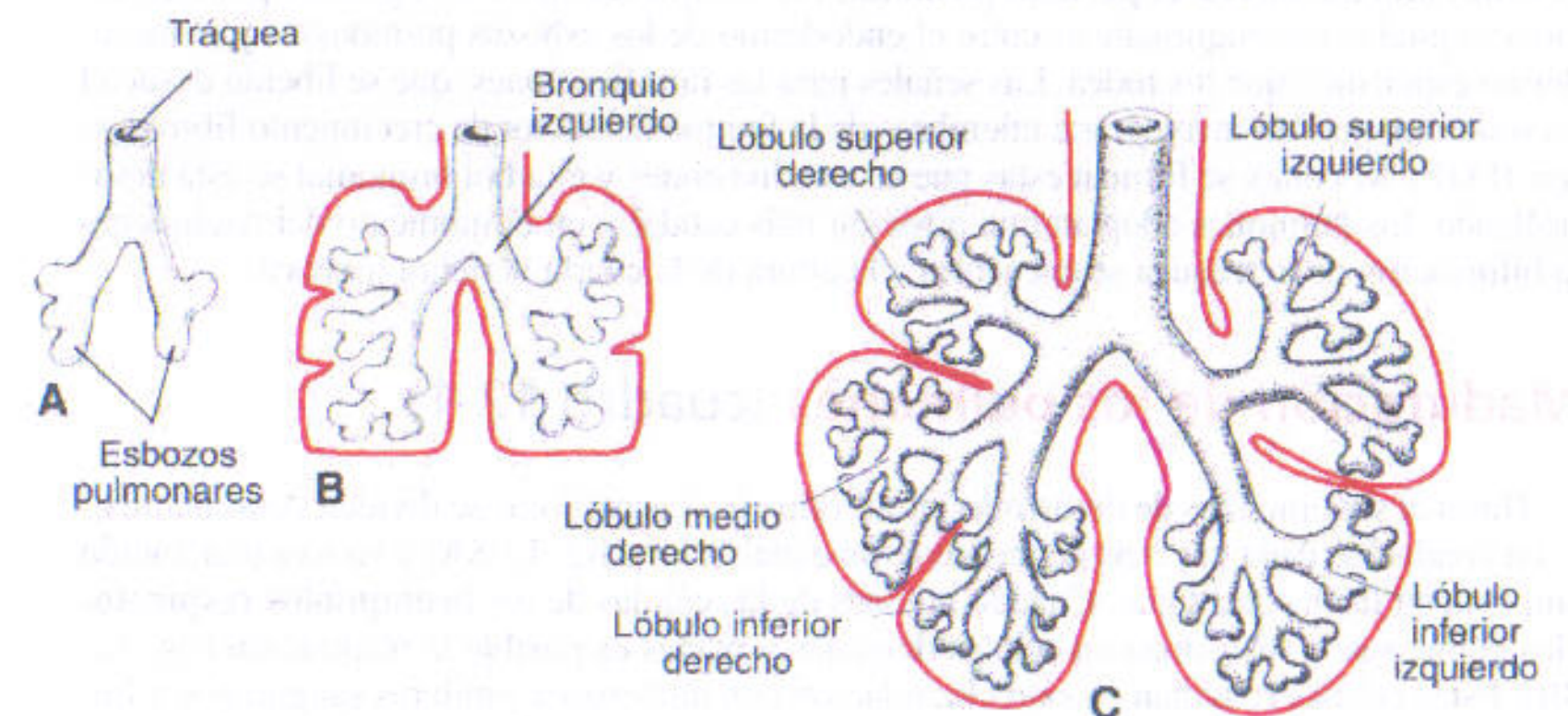


Fig. 12-5. Estados sucesivos de desarrollo de la tráquea y los pulmones. A. A las 5 semanas. B. A las 6 semanas. C. A las 8 semanas.

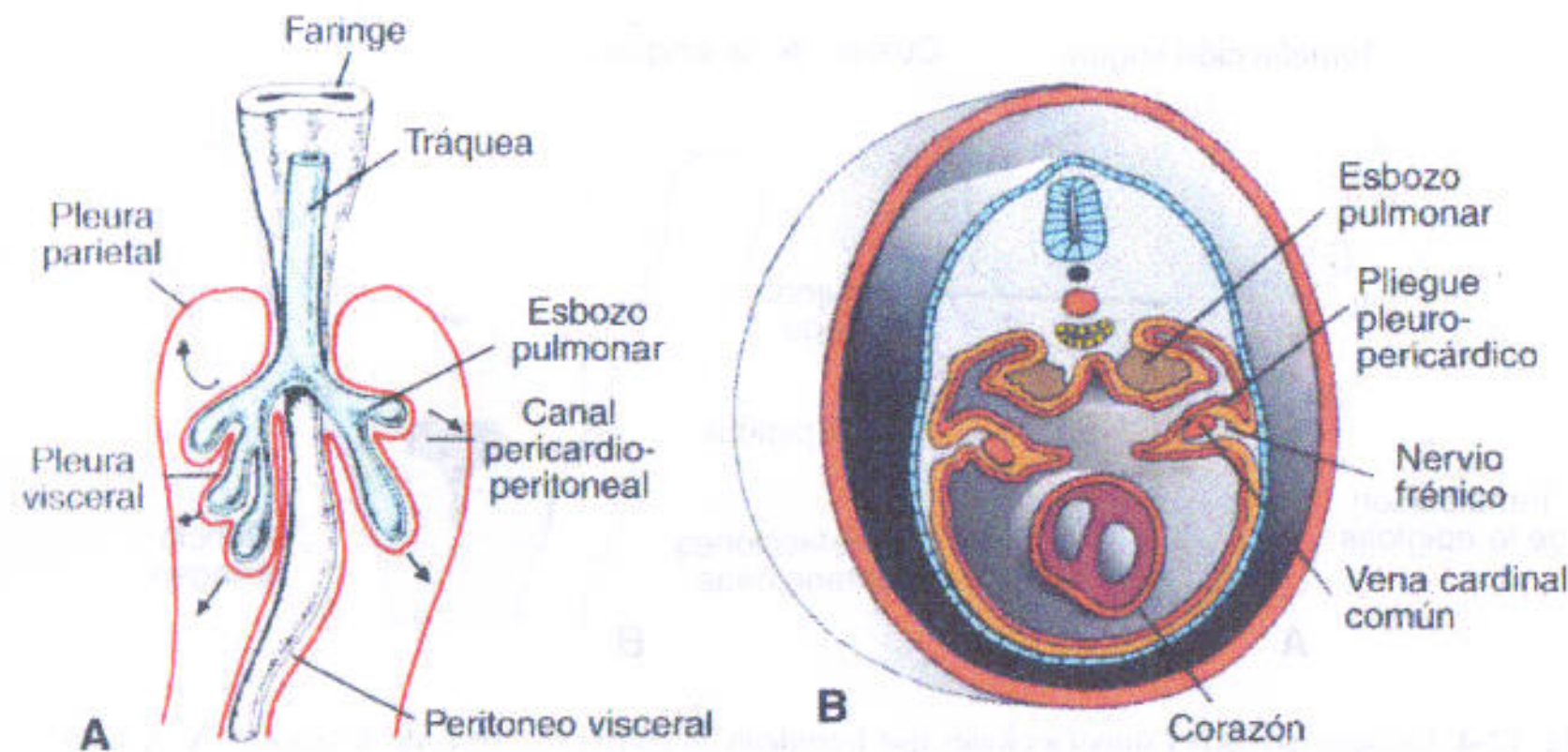


Fig. 12-6. Expansión de los esbozos pulmonares en los canales pericardioperitoneales. En este período de desarrollo los canales se comunican con las cavidades peritoneal y pericárdica. **A.** Esbozos pulmonares vistos desde adelante. **B.** Corte transversal de los esbozos pulmonares. Obsérvense los pliegues pleuro-pericárdicos que dividirán a la porción torácica de la cavidad corporal en las cavidades pleural y pericárdica.

visceral. La hoja somática de mesodermo, que cubre la pared del cuerpo desde adentro, se transforma en la **pleura parietal** (fig. 12-6A). El espacio que queda entre la pleura parietal y la visceral es la **cavidad pleural** (fig. 12-7).

En el desarrollo ulterior los bronquios secundarios se dividen repetidamente por dicotomía y forman 10 bronquios **terciarios (segmentarios)** en el pulmón derecho y 8 en el izquierdo, con lo que se crean los **segmentos broncopulmonares** del pulmón del adulto. Hacia el final del sexto mes han originado aproximadamente 17 generaciones de subdivisiones. Antes de que el árbol bronquial alcance su forma definitiva, sin embargo, **se forman seis divisiones adicionales en el período posnatal**. Las ramificaciones son reguladas por interacciones epitelio-mesenchimáticas entre el endodermo de los esbozos pulmonares y el mesodermo esplácnico que los rodea. Las señales para las ramificaciones, que se liberan desde el mesodermo, pueden involucrar a miembros de la familia del factor de crecimiento fibroblástico (FGF). Mientras se forman estas nuevas subdivisiones y el árbol bronquial se está desarrollando, los pulmones adoptan una posición más caudal y en el momento del nacimiento la bifurcación de la tráquea se encuentra a la altura de la cuarta vértebra torácica.

Maduración de los pulmones (cuadro 12-1)

Hasta el séptimo mes de desarrollo intrauterino los bronquiólos se dividen continuamente en conductos cada vez más pequeños (fase canalicular) (fig. 12-8A) y su vascularización aumenta en forma constante. Cuando algunas de las células de los **bronquiólos respiratorios** cúbicos se transforman en células delgadas y planas es posible la respiración (fig. 12-8B). Estas células se hallan en estrecha relación con numerosos capilares sanguíneos y linfáticos y los espacios rodeados por ellas son los **sacos terminales** o **alvéolos primitivos**. En el séptimo mes hay suficientes capilares como para que tenga lugar el normal intercambio de gases y para permitir la supervivencia del infante prematuro.

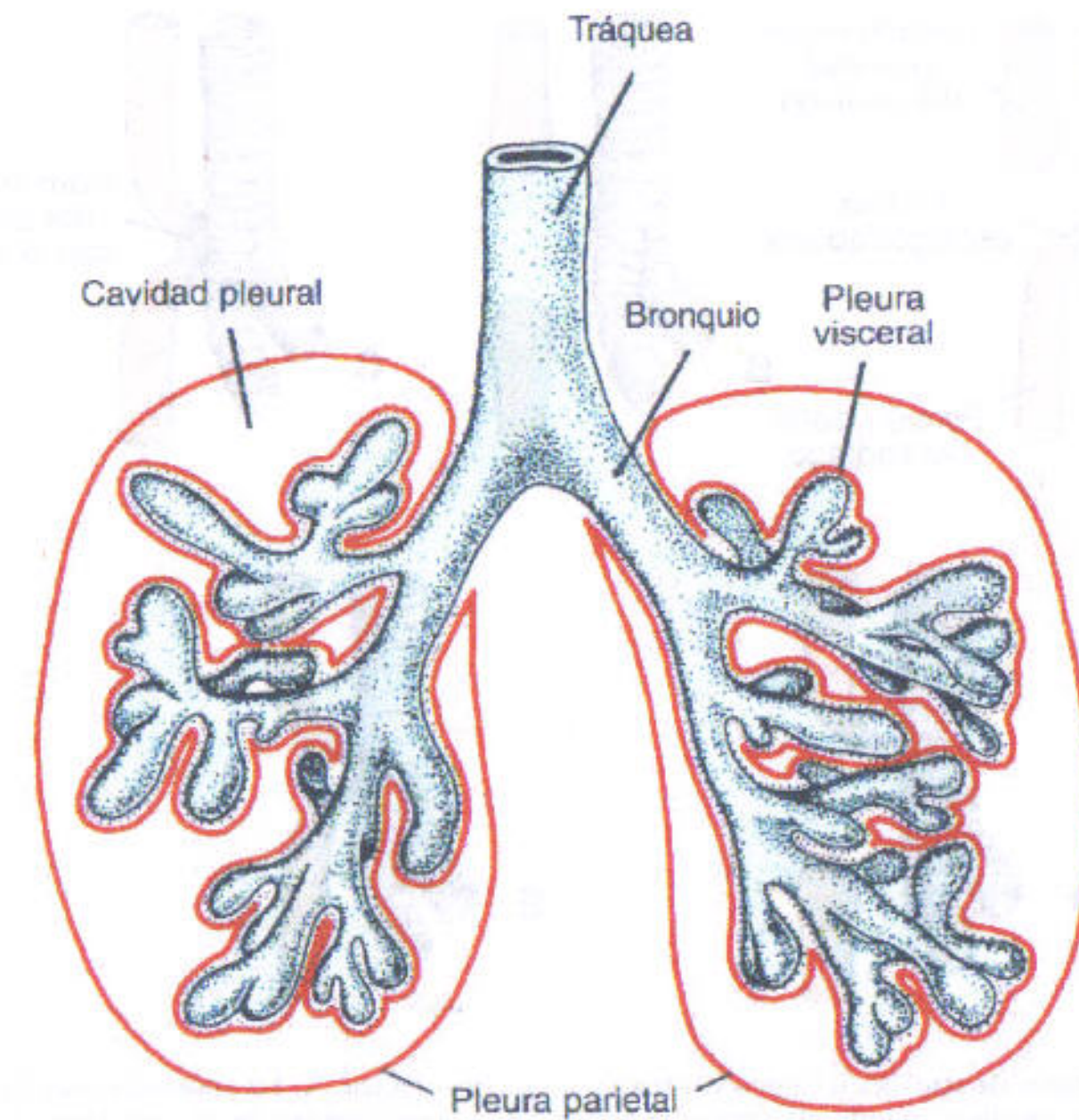


Fig. 12-7. Después de que los canales pericardioperitoneales han quedado separados de la cavidad pericárdica y la cavidad peritoneal, respectivamente, los pulmones se dilatan en las cavidades pleurales. Obsérvense la pleura parietal y visceral y la cavidad pleural definitiva. La pleura visceral se extiende entre los lóbulos pulmonares.

En los dos últimos meses de vida intrauterina y durante varios años después del nacimiento, aumenta de modo constante el número de sacos terminales. Además, las células de revestimiento de los sacos, denominadas **células epiteliales alveolares de tipo I**, se adelgazan de manera que los capilares circundantes sobresalen hacia los sacos alveolares (fig. 12-9). El íntimo contacto que se establece entre las células epiteliales y endoteliales repre-

Cuadro 12-1. Maduración de los pulmones

Período pseudoglandular	5-16 semanas	Continúa la ramificación para formar bronquiólos terminales. No se encuentran bronquiólos respiratorios ni alvéolos
Período canalicular	16-26 semanas	Cada bronquiólo terminal se divide en 2 bronquiólos respiratorios o más, los cuales a su vez se dividen en 3 a 6 conductos alveolares
Período del saco terminal	26 semanas hasta el nacimiento	Se forman los sacos terminales (alvéolos primitivos) y los capilares establecen íntimo contacto
Período alveolar	8 meses hasta la infancia	Alvéolos maduros con contactos epiteliales endoteliales (capilares) bien desarrollados

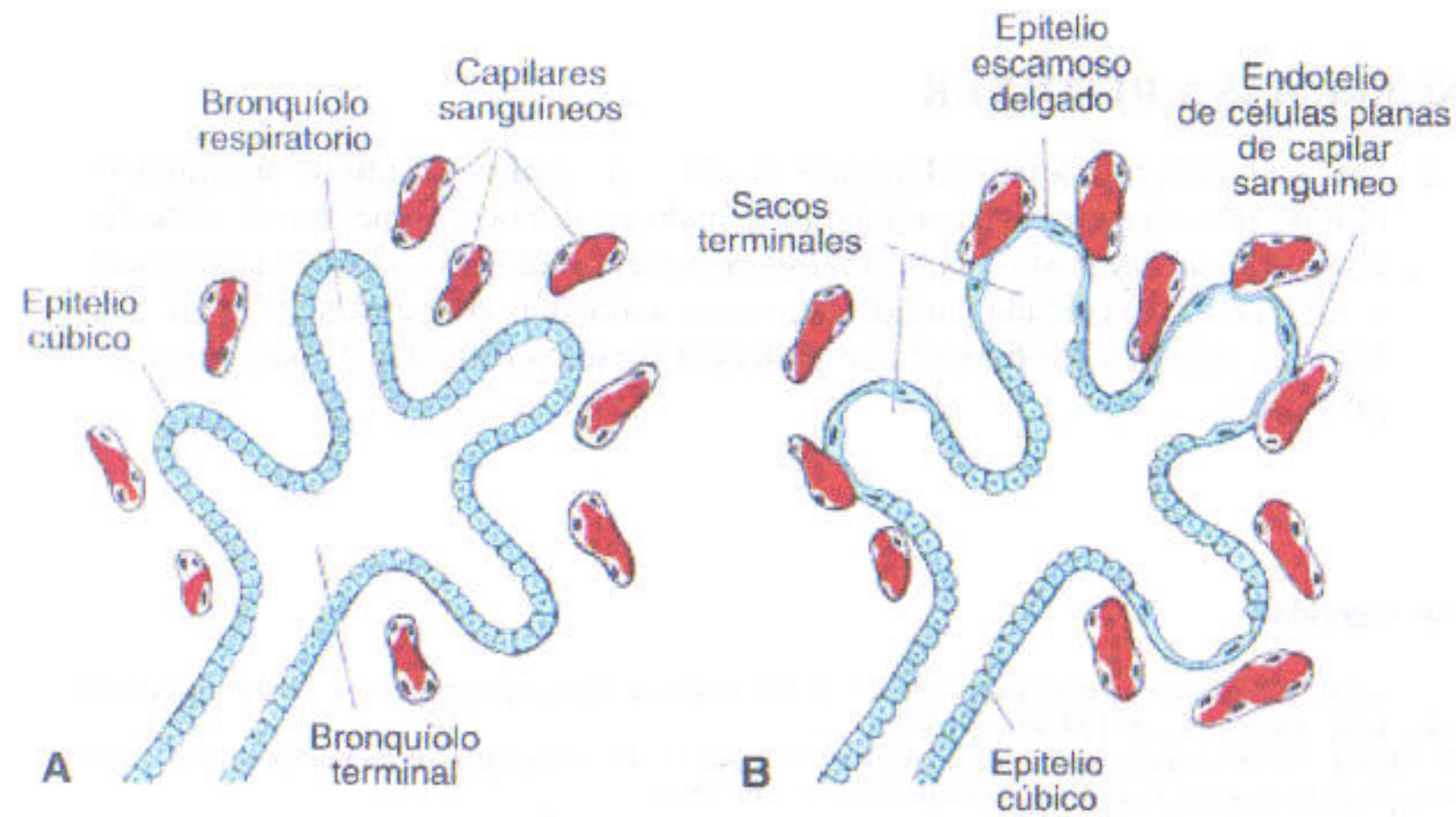


Fig. 12-8. Desarrollo histológico y funcional del pulmón. **A.** La fase canalicular abarca desde la semana 16 a la 26. Nótese las células cúbicas de revestimiento de los bronquiolos respiratorios. **B.** El período del saco terminal comienza hacia el final del sexto mes y a comienzos del séptimo mes prenatal. Las células cúbicas se adelgazan mucho y están íntimamente asociadas con el endotelio de los capilares sanguíneos y linfáticos o forman sacos terminales (alvéolos primitivos).

senta la **barrera hematogaseosa**. Antes del nacimiento no se observan **alvéolos maduros** característicos. Además de las células endoteliales y las células epiteliales alveolares planas, aparece hacia el final del sexto mes otro tipo de células: son las **células epiteliales alveolares de tipo II**, encargadas de la producción de **surfactante**, líquido con alto contenido de fosfolípidos que tiene la facultad de disminuir la tensión superficial en la interfase aire-sangre alveolar.

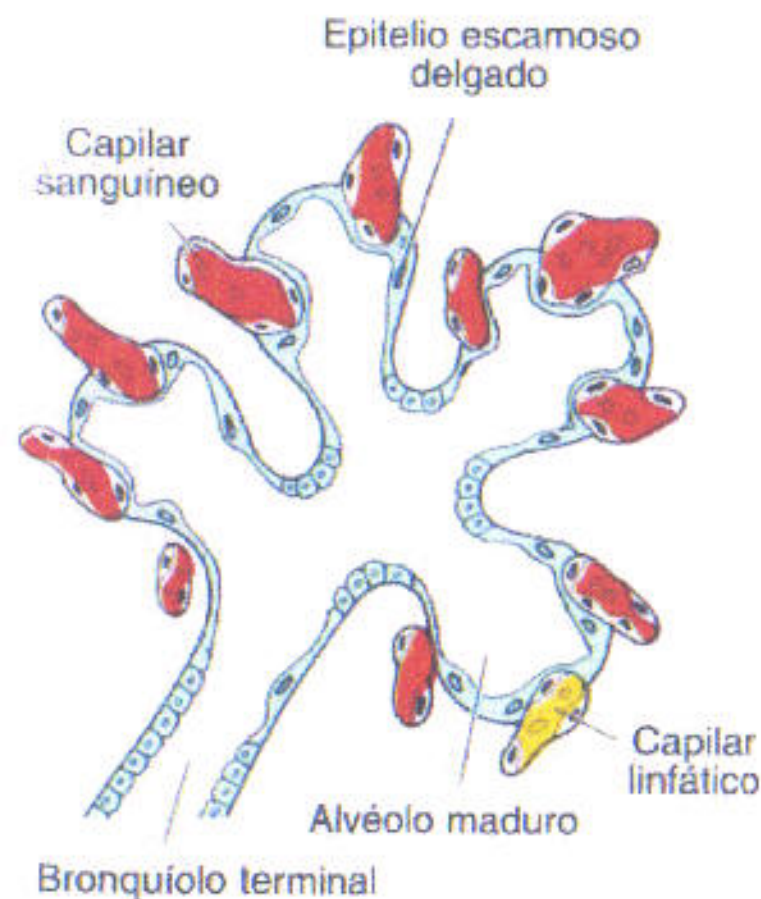


Fig. 12-9. Tejido pulmonar en el recién nacido. Nótese las células epiteliales escamosas delgadas (que también se denominan células epiteliales alveolares de tipo I) y los capilares circundantes que sobresalen en los alvéolos maduros.

Antes del nacimiento, los pulmones se encuentran ocupados por líquido de alta concentración de cloro, escasas proteínas y algo de moco que proviene de las glándulas bronquiales, así como una sustancia surfactante formada por las células epiteliales alveolares (tipo II). El volumen de surfactante que contiene el líquido va en aumento, sobre todo durante las dos últimas semanas de la vida intrauterina.

Los **movimientos respiratorios** del feto comienzan antes del nacimiento y ocasionan la aspiración de líquido amniótico. Estos movimientos son importantes porque estimulan el desarrollo de los pulmones y el condicionamiento de los músculos de la respiración. Cuando se inicia la respiración en el momento del nacimiento, la mayor parte del líquido que ocupaba los pulmones es reabsorbido rápidamente por los capilares sanguíneos y linfáticos, mientras que es probable que una pequeña cantidad sea expulsada por la tráquea y los bronquios durante el parto. Sin embargo, cuando el líquido es reabsorbido de los sacos alveolares, el surfactante permanece depositado en forma de una delgada capa de fosfolípido sobre las membranas de las células alveolares. Al entrar aire en los alvéolos con la primera respiración, la capa de surfactante impide que se produzca una interfase aire-agua (de la sangre) con alta tensión superficial. Si no existiera esta capa lipídica de surfactante se produciría el colapso alveolar durante la fase espiratoria (atelectasia).

Los movimientos respiratorios después del nacimiento hacen que entre aire en los pulmones, los cuales se expanden y llenan la cavidad pleural. Aun cuando los alvéolos aumentan algo de volumen, el crecimiento de los pulmones en el período posnatal obedece principalmente al incremento del número de bronquiolos respiratorios y alvéolos. Se calcula que en el momento del nacimiento sólo existe una sexta parte de los alvéolos que corresponden a una persona adulta. Los restantes se forman durante los 10 primeros años de vida posnatal por el proceso de aparición continua de nuevos alvéolos primitivos.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

El surfactante es muy importante para la supervivencia del **recién nacido prematuro**. Si el volumen de esa sustancia es insuficiente, se eleva la tensión superficial de la membrana aire-agua (de la sangre) y existe un gran riesgo de que se produzca el colapso de parte de los alvéolos durante la espiración. Como consecuencia, sobreviene el **síndrome de dificultad respiratoria (SDR)**. Ésta es una causa común de mortalidad del niño prematuro. En tales casos los alvéolos parcialmente colapsados contienen un líquido de alta concentración proteica y numerosas membranas hialinas, así como cuerpos laminares derivados probablemente de la capa de surfactante. El SDR, conocido también como **enfermedad de la membrana hialina**, es la causa del 20%, aproximadamente, de las muertes en el período neonatal. La elaboración reciente de un surfactante artificial y el tratamiento de niños prematuros con glucocorticoides con el fin de estimular la producción de esa sustancia, ha reducido de modo considerable la tasa de mortalidad a raíz del síndrome de dificultad respiratoria y permitido la supervivencia de algunos niños de sólo 5 meses y medio de gestación.

Aun cuando se han descrito numerosas anomalías de los pulmones y del árbol bronquial (p. ej., tráquea con extremo ciego con ausencia de los pulmones y agenesia de un pulmón), en su mayoría estas anomalías manifiestas son raras. Es más frecuente encontrar divisiones anómalas del árbol bronquial, que a veces ocasionan la presencia de lóbulos supernumerarios. Estas variaciones tienen escasa importancia funcional, aunque pueden ocasionar dificultades inesperadas cuando se efectúa una broncoscopia.

Ofrecen mayor interés los **lóbulos pulmonares ectópicos**, que se originan en la tráquea o el esófago. Se considera que estos lóbulos se forman a partir de esbozos respiratorios adicionales del intestino anterior, que se desarrollan independientemente del aparato respiratorio principal.

Los **quistes pulmonares congénitos** tienen mayor importancia desde el punto de vista clínico. Estos quistes se forman por dilatación de los bronquios terminales o mayores; pueden ser pequeños y múltiples, confiriendo al pulmón aspecto de panal de abeja en la radiografía, o estar limitados a uno o más quistes de mayor tamaño. Dado que las formaciones quísticas del pulmón suelen drenar de manera insuficiente, es habitual que ocasionen infecciones crónicas.

RESUMEN

El **aparato respiratorio** es una evaginación de la pared ventral del intestino anterior, y el epitelio de la laringe, la tráquea, los bronquios y los alvéolos tienen origen endodérmico. Los componentes cartilaginoso, muscular y el tejido conectivo tienen origen mesodérmico. Durante la cuarta semana de desarrollo intrauterino la tráquea queda separada del intestino anterior por el **tabique traqueoesofágico**, dividiendo de esta manera al intestino anterior en el divertículo respiratorio por delante y el esófago por detrás. Se mantiene el contacto entre estas dos estructuras por medio de la laringe, que está formada por tejido de los arcos faríngeos cuarto y sexto. El esbozo pulmonar se desarrolla en dos bronquios principales; el de la derecha forma tres bronquios secundarios y tres lóbulos; el de la izquierda forma dos bronquios secundarios y dos lóbulos. El tabicamiento insuficiente del intestino anterior por el tabique traqueoesofágico ocasiona atresias esofágicas y la formación de fístulas traqueoesofágicas (fig. 12-3).

Luego de una fase pseudoglandular (5 a 16 semanas) y otra canalicular (16 a 26 semanas), las células cúbicas que recubren a los bronquíolos se transforman en células planas y delgadas, las **células epiteliales alveolares de tipo I**, en íntima asociación con los capilares sanguíneos y linfáticos. En el séptimo mes ya es posible el intercambio de gases entre la sangre y el aire en los **alvéolos primitivos**. Antes del nacimiento los pulmones están ocupados por un líquido que contiene escasas proteínas, algo de moco y una sustancia **surfactante**. Esta sustancia es producida por las **células epiteliales alveolares de tipo II** y forma una capa de fosfolípido sobre las membranas alveolares. Al iniciarse la respiración, el líquido pulmonar es reabsorbido, con excepción de la capa de surfactante que impide el colapso de los alvéolos durante la espiración, reduciendo la tensión superficial en la interfase aire-sangre capilar. La falta de surfactante o su escaso volumen en el neonato prematuro ocasiona el **síndrome de dificultad respiratoria (SDR)** por colapso de los alvéolos primitivos (**enfermedad de la membrana hialina**).

El crecimiento de los pulmones en el período posnatal se debe principalmente al aumento del **número** de bronquíolos y alvéolos respiratorios y no al incremento del **volumen** de los alvéolos. Por lo menos durante los 10 primeros años de la vida se forman nuevos alvéolos.

PROBLEMAS A RESOLVER

1. Una ecografía revela polihidramnios en el feto y en el momento del nacimiento el niño presenta excesiva cantidad de líquido en la boca. ¿Qué tipo de defecto congénito podría existir y cuál sería su origen embriológico? ¿Debería examinar al niño con todo cuidado para detectar otras anomalías congénitas? ¿Por qué?
2. Un niño nacido a los 6 meses de gestación presenta dificultades para respirar. ¿Por qué?

Lecturas sugeridas

- Belluscio S. et al.: Fibroblast growth factor 10 (FGF 10) and branching morphogenesis in the embryonic mouse lung. *Development* 124:4867, 1997.
- Endo H, Oka T: An immunohistochemical study of bronchial cells producing surfactant protein A in the developing human fetal lung. *Early Hum Dev* 25:149, 1991.
- Kozuma S, Nemoto A, Okai T, Mizuno M: Maturation sequence of fetal breathing movements. *Biol Neonate* 60(suppl 1):36, 1991.
- Whitsett JA: Molecular aspects of the pulmonary surfactant system in the newborn. In Chernick V, Mellins RB (eds): *Basic Mechanisms of Pediatric Respiratory Disease: Cellular and Integrative*. Philadelphia, BC Decker, 1991.

13 Aparato digestivo

Divisiones del tubo digestivo

Como consecuencia del plegamiento cefalocaudal y lateral del embrión, una porción de la cavidad del saco vitelino revestida por endodermo queda incorporada al embrión para formar el **intestino primitivo**. Las otras dos porciones de la cavidad revestida por endodermo, el **saco vitelino** y la **alantoides**, permanecen en posición extraembrionaria (fig. 13-1A-D).

Tanto en el extremo cefálico como en la porción caudal del embrión, el intestino primitivo forma un tubo ciego, el **intestino anterior** y el **intestino posterior**, respectivamente. La parte media, el **intestino medio**, conserva por un tiempo su comunicación con el saco vitelino a través del **conducto onfalomesentérico** o **pedículo vitelino** (fig. 13-1D).

Por lo general se estudia el desarrollo del intestino primitivo y sus derivados en cuatro partes: a) el **intestino faríngeo** o **faringe**, que se extiende desde la membrana bucofaríngea hasta el divertículo traqueobronquial (fig. 13-1D); dado que esta parte tiene especial importancia para el desarrollo de la cabeza y el cuello, tratará en el capítulo 15. b) El **intestino anterior**, situado caudalmente en relación con el tubo faríngeo, y que llega caudalmente hasta el origen del esbozo hepático. c) El **intestino medio**, que comienza caudalmente al esbozo hepático y se extiende hasta el sitio donde, en el adulto, se encuentra la unión de los dos tercios derechos con el tercio izquierdo del colon transversal. d) El **intestino posterior**, que va desde el tercio izquierdo del colon transversal hasta la membrana cloacal (fig. 13-1). El endodermo forma el revestimiento epitelial del aparato digestivo y da origen al **parénquima** de glándulas como el hígado y el páncreas. Los componentes muscular, peritoneal y el tejido conectivo de la pared del intestino derivan de la hoja esplácnica del mesodermo. La diferenciación de varias regiones del intestino y sus derivados depende de una interacción recíproca entre el endodermo (epitelio) del tubo digestivo y el mesodermo esplácnico que lo rodea. El mesodermo determina el tipo de estructura que se puede formar, por ejemplo, los pulmones en la región torácica y el colon de la región del intestino posterior, probablemente a través de un código *HOX* similar al que establece el eje corporal. Sin embargo, la expresión de *sonic hedgehog* en el endodermo induce la expresión de los genes *HOX*, existiendo una interacción recíproca.

Mesenterios

El tubo intestinal en parte y sus derivados se hallan suspendidos de la pared corporal dorsal y ventral por medio de **mesenterios**, capas dobles de peritoneo que envuelven un órgano y lo conectan con la pared del cuerpo. Se dice entonces que estos órganos son **intraperitoneales**, mientras que los que se encuentran contra la pared corporal posterior y están cubiertos por peritoneo en su superficie anterior únicamente (p. ej., el riñón), se consideran **re-**

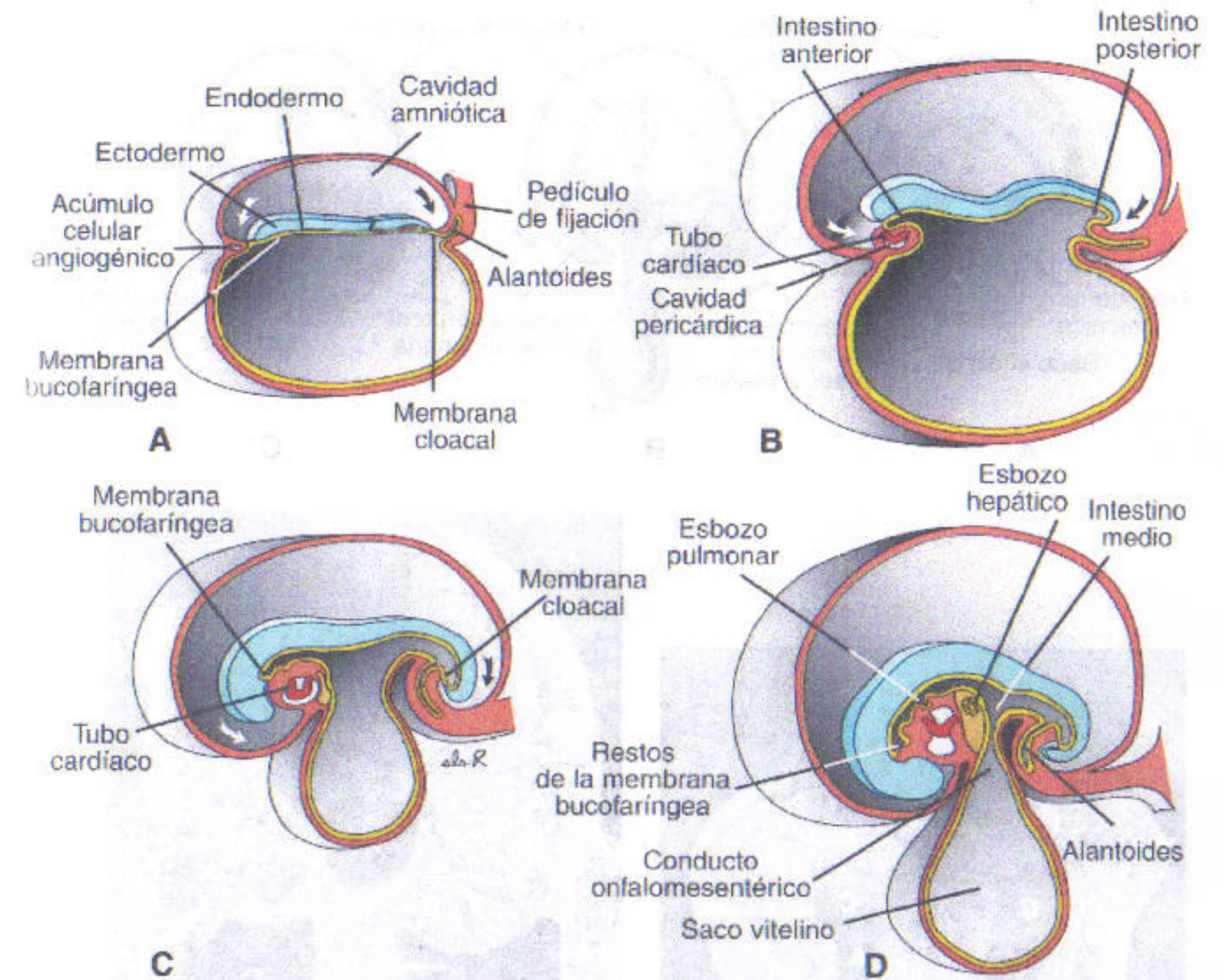


Fig. 13-1. Cortes sagitales a través de embriones en diversas etapas de desarrollo, para mostrar el efecto del plegamiento cefalocaudal y lateral sobre la posición de la cavidad revestida por endodermo. Obsérvese la formación del intestino anterior, el intestino medio y el intestino posterior. **A.** Embrión en período presomita. **B.** Embrión de 7 somitas. **C.** Embrión de 14 somitas. **D.** Al final del primer mes.

troperitoneales. Los **ligamentos peritoneales** están constituidos por capas dobles de peritoneo (mesenterios) que van desde un órgano a otro, o desde un órgano a la pared corporal. A través de los mesenterios y los ligamentos transcurren los vasos sanguíneos y linfáticos y los nervios que van hacia las vísceras abdominales o salen de ellas (figs. 13-2 y 13-3).

En un comienzo, el intestino anterior, el medio y el posterior se encuentran en amplia comunicación con el mesénquima de la pared abdominal posterior (fig. 13-2). Hacia la quinta semana de la gestación, el puente de tejido que los conecta se ha estrechado y la porción caudal del intestino anterior, el intestino medio y una parte importante del intestino posterior están suspendidos desde la pared abdominal por el **mesenterio dorsal** (figs. 13-2C y 13-3), que se extiende desde el extremo inferior del esófago hasta la región cloacal del intestino posterior. En la región del estómago recibe el nombre de **mesogastrio dorsal** o **epiplón mayor**; en la región del duodeno se denomina **mesoduodeno dorsal** y en la del colon, **mesocolon dorsal**. El mesenterio dorsal de las asas yeyunales e ileales es el llamado **mesenterio propiamente dicho**.

El **mesenterio ventral** existe solamente en la región del segmento terminal del esófago, el estómago y la porción superior del duodeno (fig. 13-3) y deriva del **septum transver-**

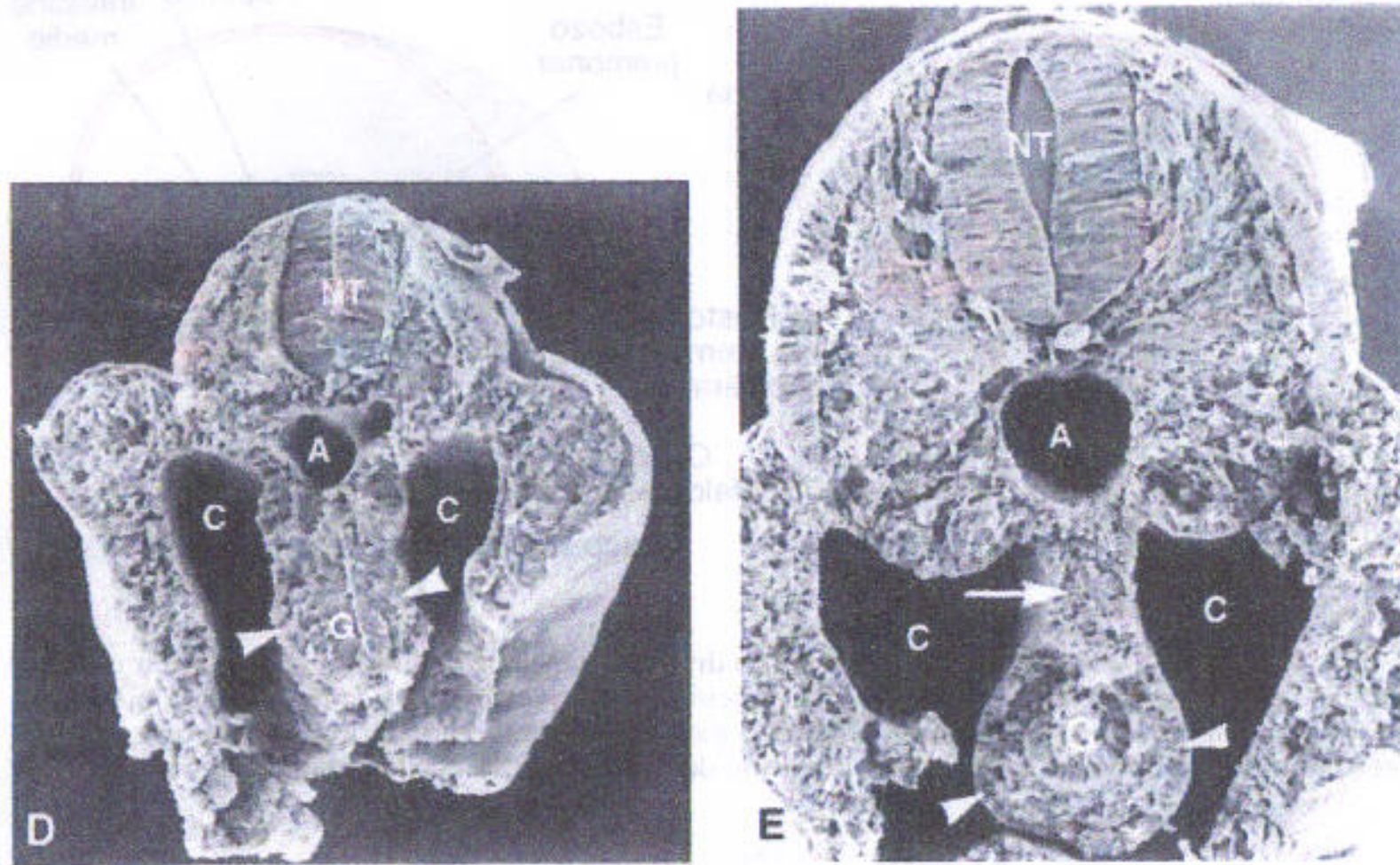
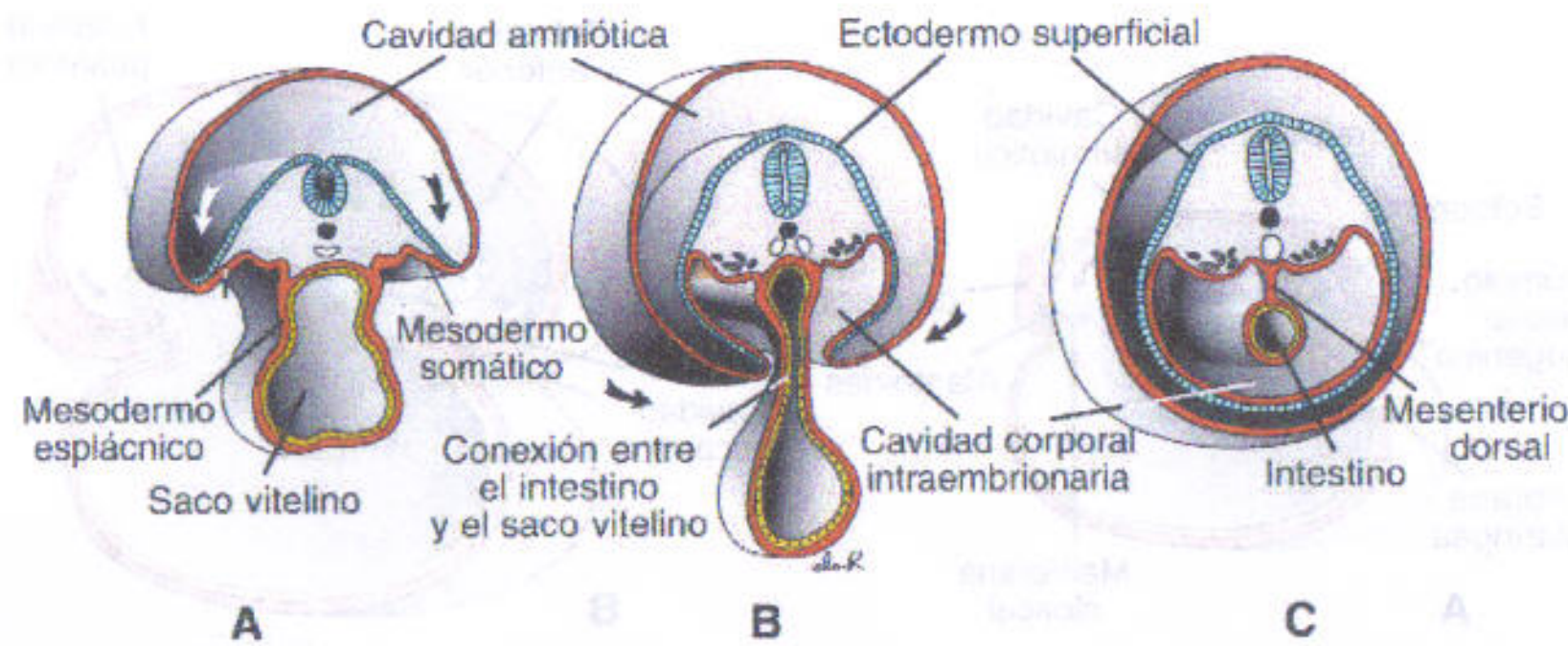


Fig. 13-2. Cortes transversales de embriones en diversas etapas de desarrollo. **A.** La cavidad intraembrionaria, rodeada por las hojas espláncica y somática del mesodermo lateral, se halla en comunicación amplia con la cavidad extraembrionaria. **B.** La cavidad intraembrionaria está perdiendo su amplia conexión con la cavidad extraembrionaria. **C.** Al final de la cuarta semana, las hojas del mesodermo espláncico están fusionadas en la línea media y constituyen una membrana de doble capa (mesenterio dorsal) entre las mitades derecha e izquierda de la cavidad abdominal. Solamente existe un mesenterio ventral en la región del septum transversum (no ilustrada). **D.** Micrografía electrónica de barrido de un embrión de ratón de aproximadamente el mismo estado que en **B**. El mesodermo (puntas de flecha) rodea el tubo digestivo (**G**) y lo sostiene desde la pared corporal posterior dentro de la cavidad corporal (**C**). **E.** Micrografía electrónica de barrido de un embrión de ratón de aproximadamente el mismo estado que el mostrado en **C**. El mesodermo sostiene al tubo digestivo desde la pared corporal posterior en la cavidad corporal (**C**) y se adelgaza para formar el mesenterio dorsal (flecha). NT, tubo neural; A, aorta dorsal.

sum. El crecimiento del hígado en el mesénquima del septum transversum divide al mesenterio ventral en: a) el **epiplón menor**, que se extiende desde la porción inferior del esófago, el estómago y la parte superior del duodeno hasta el hígado, y b) el **ligamento falciforme** que va desde el hígado hasta la pared corporal ventral (fig. 13-3).

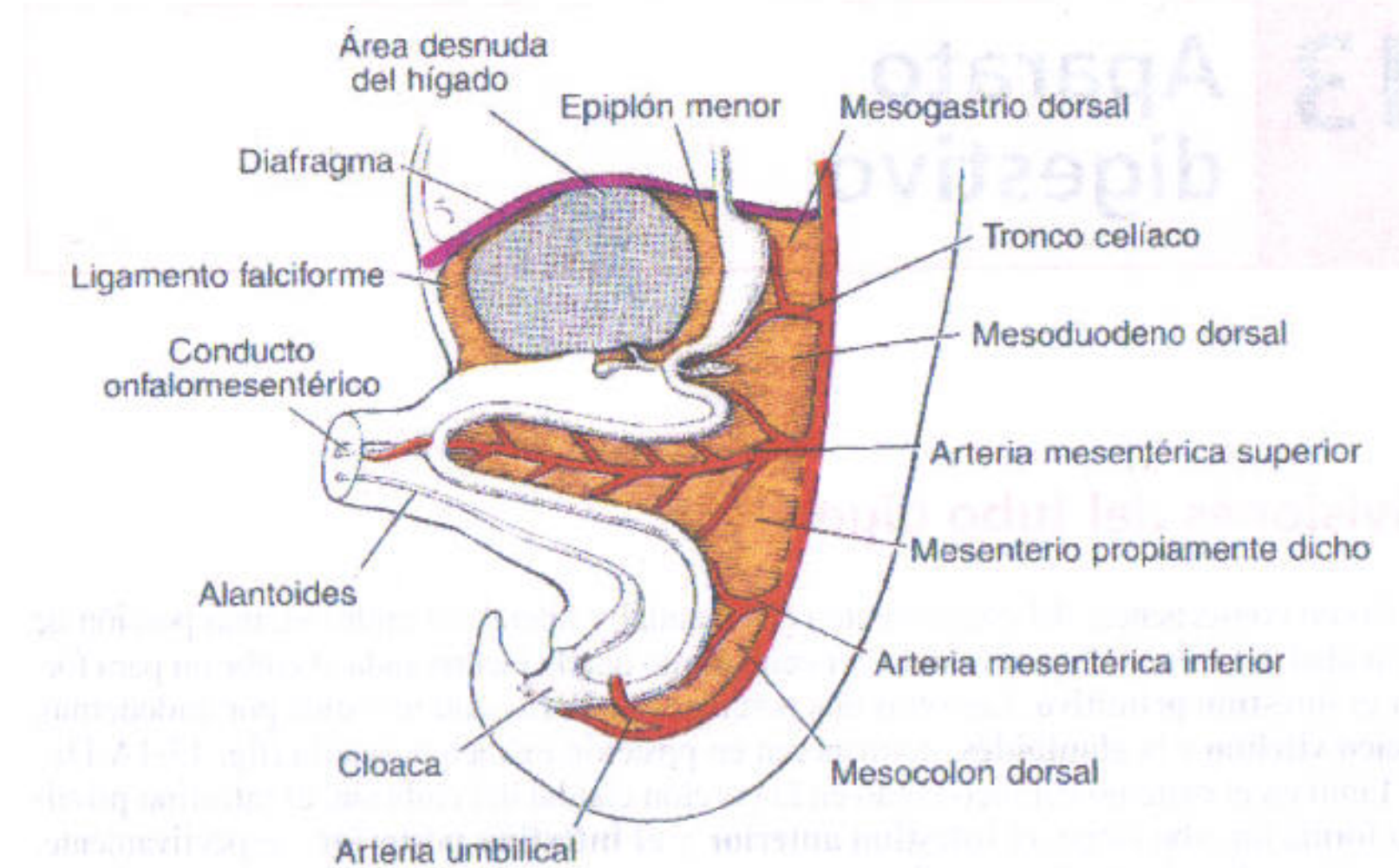


Fig. 13-3. Mesenterios dorsal y ventral primitivos. El hígado se halla unido a la pared abdominal ventral y al estómago por medio del ligamento falciforme y el epiplón menor, respectivamente. La arteria mesentérica superior se dirige a través del mesenterio propiamente dicho hacia el saco vitelino, como arteria onfalomésentérica o vitelina.

Intestino anterior

Esófago

Cuando el embrión tiene aproximadamente cuatro semanas, aparece el **divertículo respiratorio** (esbozo pulmonar) en la pared ventral del intestino anterior, en el límite con el intestino faríngeo (fig. 13-4). Este **divertículo** se separa poco a poco de la porción dorsal del intestino anterior por medio del **tabique traqueoesofágico** (fig. 13-5). De tal manera el intestino anterior queda dividido en una porción ventral, el **primordio respiratorio**, y una porción dorsal, el **esófago** (véase cap. 12).

En un período inicial el esófago es corto (fig. 13-4A), pero al producirse el descenso del corazón y los pulmones se alarga rápidamente (fig. 13-4B). La capa muscular, formada por el mesénquima espláncico circundante, es estriada en sus dos tercios superiores y está inervada por el vago; en el tercio inferior el músculo es liso y está inervado por el plexo espláncico.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Anomalías esofágicas

La **atresia esofágica** y/o la **fístula traqueoesofágica**, o ambas, son consecuencia de la desviación espontánea del **tabique traqueoesofágico** en dirección dorsal o de algún factor mecánico que empuja la pared dorsal del intestino anterior en sentido ventral. En

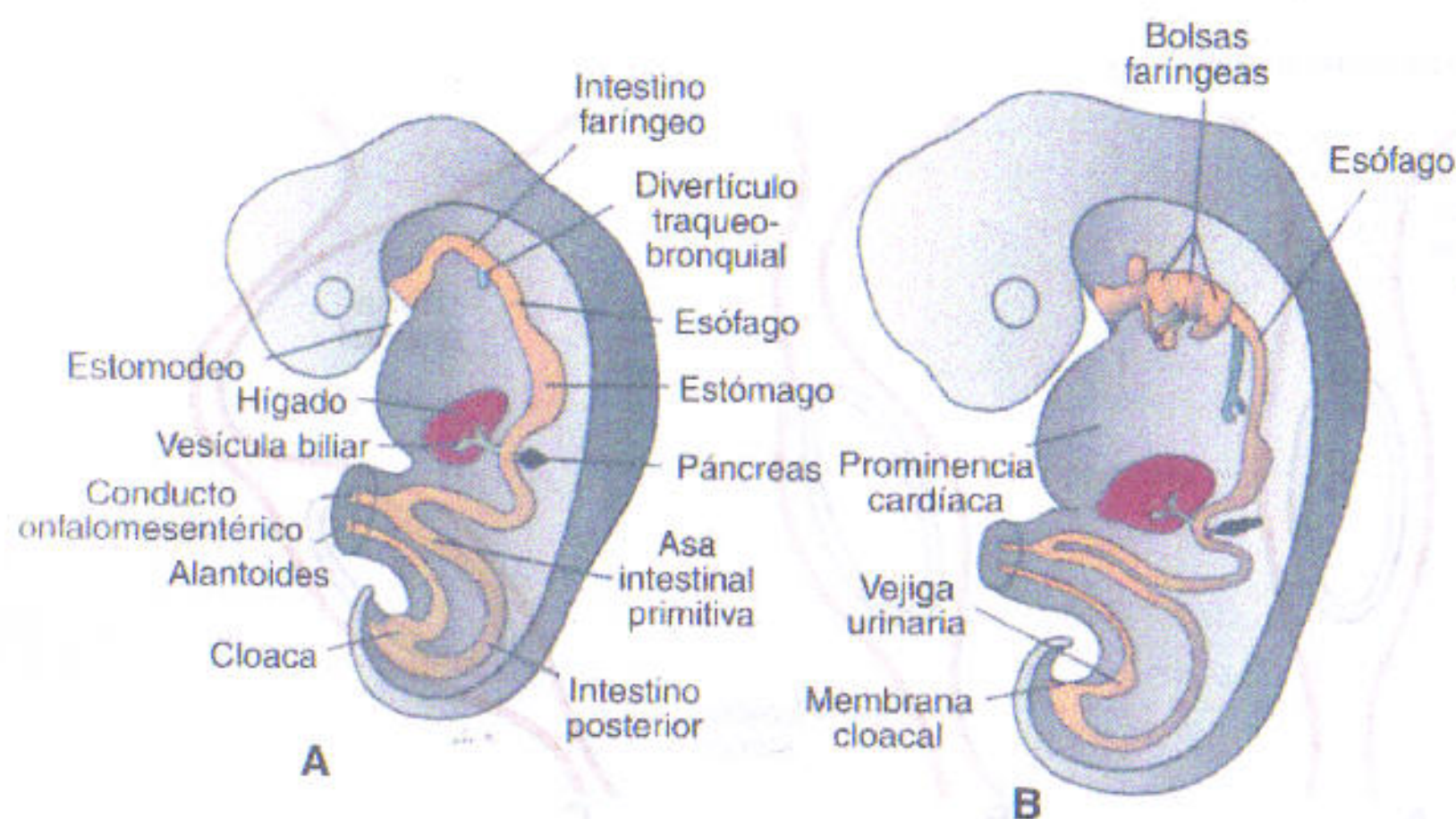


Fig. 13-4. Esquemas de embriones durante la cuarta (A) y la quinta (B) semanas de desarrollo, que muestran la formación del aparato gastrointestinal y los diversos derivados que se originan en la hoja germiativa endodérmica.

su forma más corriente, la porción proximal del esófago es un saco ciego, mientras que la porción distal comunica con la tráquea por un conducto de escaso calibre, inmediatamente por arriba de la bifurcación (fig. 13-6A). Son menos frecuentes en esta región otros tipos de defectos (fig. 13-6B-E) (véase cap. 12).

La atresia esofágica impide el paso normal de líquido amniótico hacia el tracto intestinal; esto provoca la acumulación de exceso de líquido en el saco amniótico (**polihidramnios**). Además de las atresias puede hallarse reducida la luz del esófago, lo cual

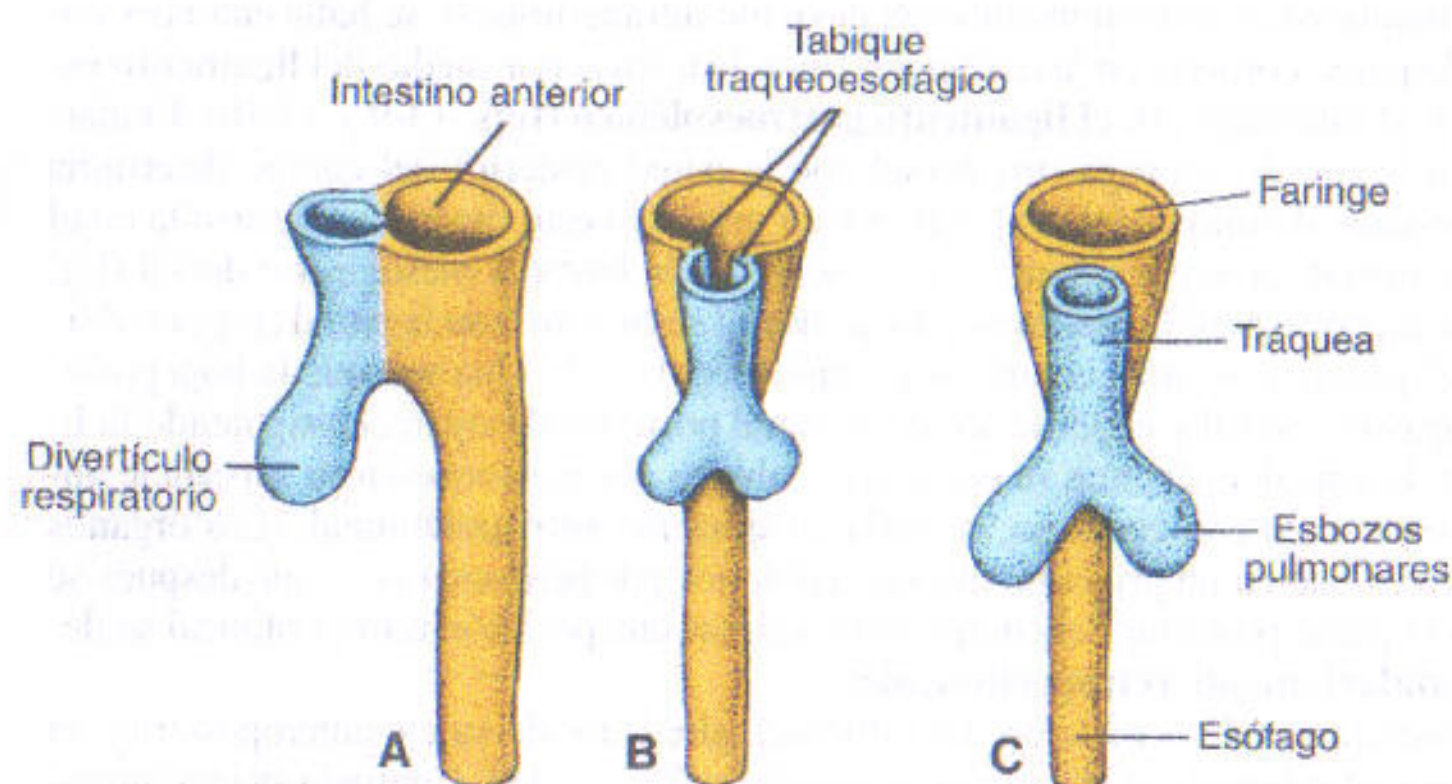


Fig. 13-5. Etapas sucesivas del desarrollo del divertículo respiratorio y el esófago por tabicamiento del intestino anterior. A. Al final de la cuarta semana (vista lateral). B. y C. Durante la quinta semana (vista ventral).

produce **estenosis esofágica**. Por lo común la estenosis se sitúa en el tercio inferior y puede ser causada por recanalización incompleta o por anomalías o accidentes vasculares que comprometen el flujo sanguíneo. En ocasiones, el esófago no se alarga lo suficiente y como consecuencia de ello el estómago es llevado en sentido cefálico a través del hiato esofágico del diafragma. El resultado es una **hernia hiatal congénita**.

ESTÓMAGO

El estómago aparece como una dilatación fusiforme del intestino anterior en la cuarta semana del desarrollo (fig. 13-7). Durante las semanas siguientes se modifican apreciablemente su aspecto y posición, como consecuencia de diferencias en la rapidez de crecimiento de diversas regiones de su pared, y de cambios en la posición de los órganos adyacentes. Los cambios de posición del estómago se explican fácilmente suponiendo que efectúa una rotación alrededor de dos ejes: uno longitudinal y otro anteroposterior (fig. 13-7).

Alrededor del eje longitudinal, el estómago efectúa una rotación de 90° en el sentido de las agujas del reloj, de modo que el lado izquierdo se orienta hacia adelante y el lado derecho hacia atrás (fig. 13-7A-C). En consecuencia, el nervio vago izquierdo, que inicialmente

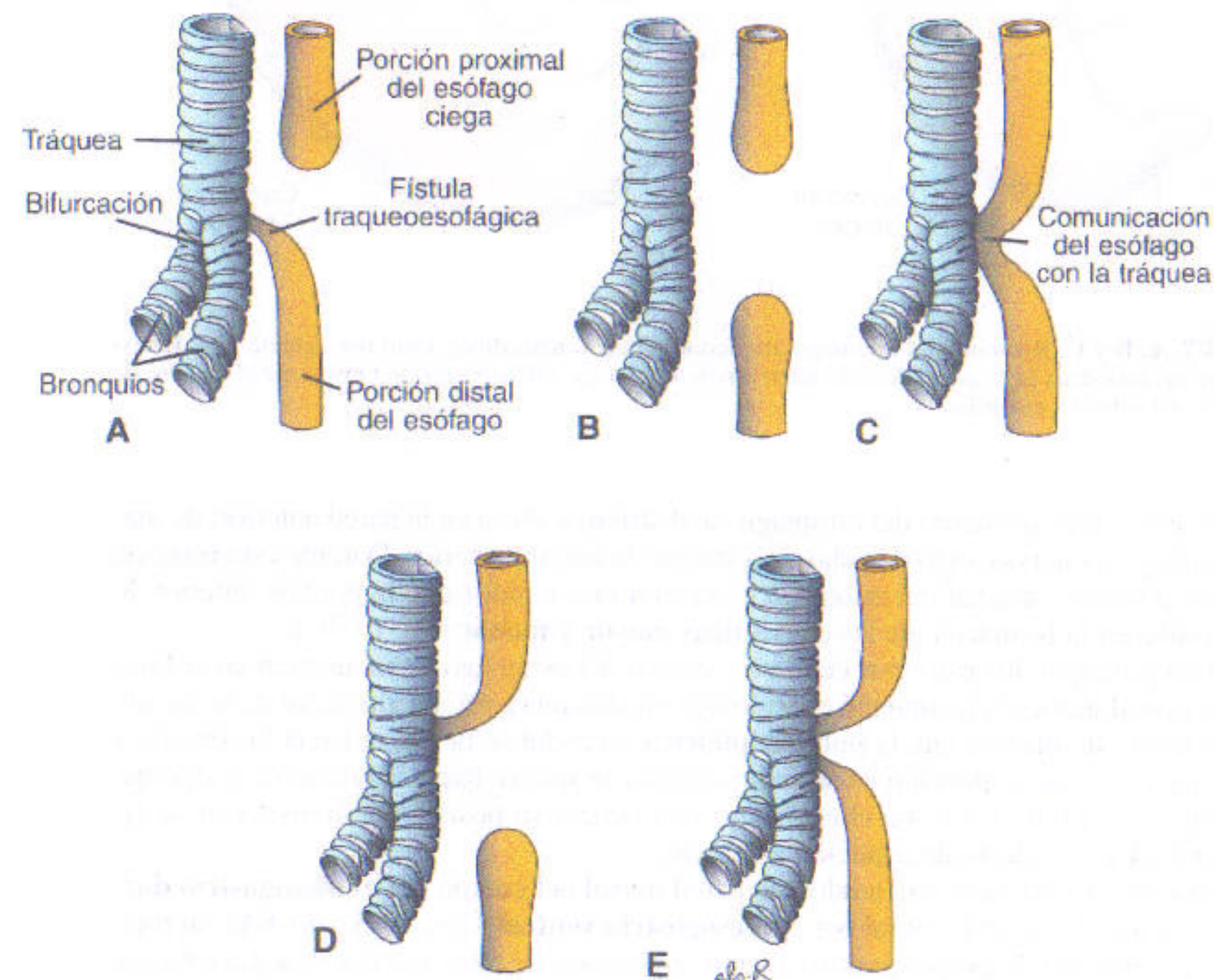


Fig. 13-6. Distintas variantes de atresia esofágica y/o fístula traqueo-esofágica, en orden de frecuencia: A, 90%; B, 4%; C, 4%; D, 1%, y E, 1%.

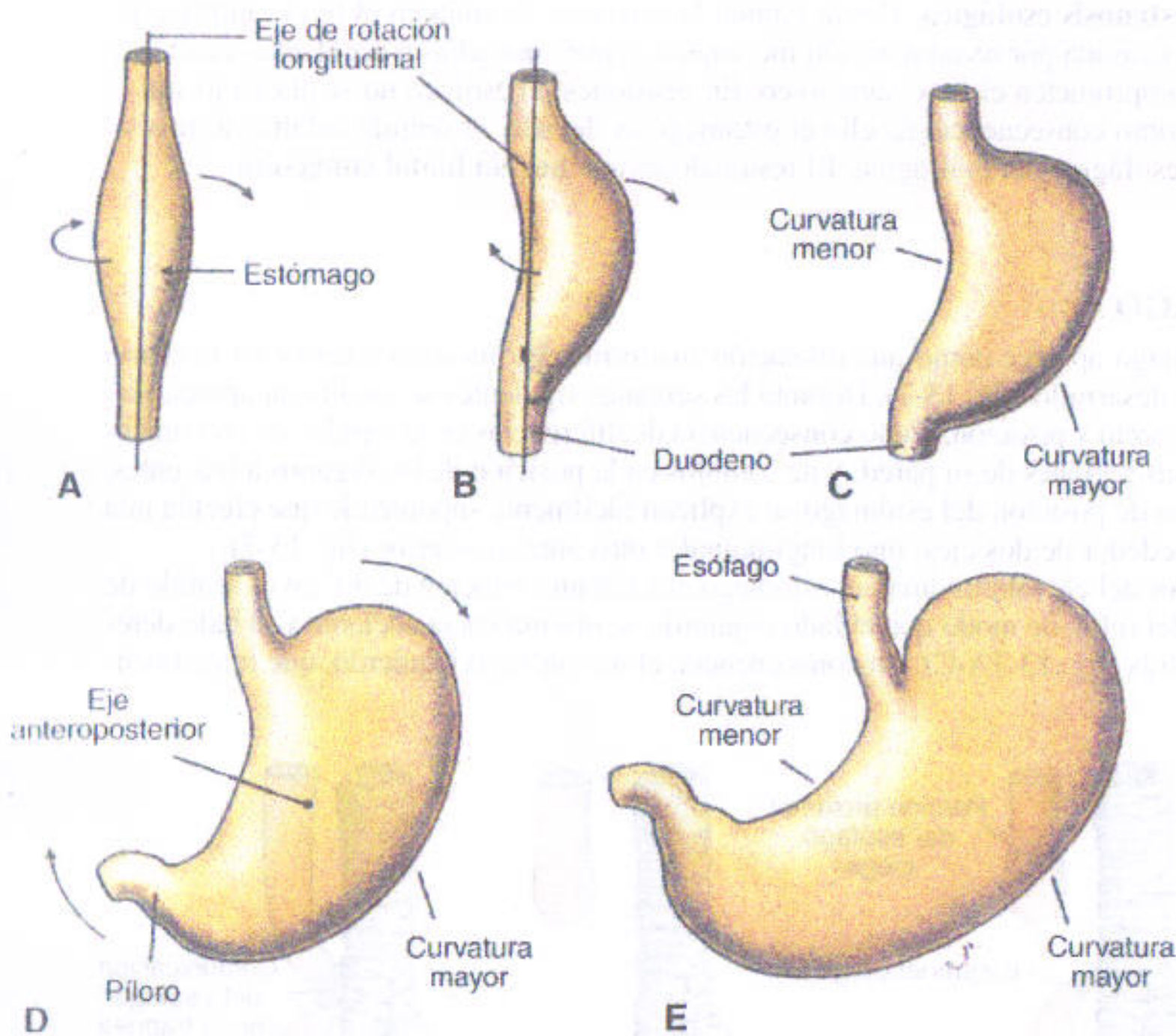


Fig. 13-7. A, B y C. Rotación del estómago alrededor del eje longitudinal, visto por delante. D y E. Esquemas que muestran la rotación del estómago alrededor del eje anteroposterior. Obsérvese el cambio de posición del píloro y el cardias.

te innervaba el lado izquierdo del estómago, se distribuye ahora en la pared anterior; de manera análoga, el nervio vago derecho va a innervar la pared posterior. Durante esta rotación la pared posterior original del estómago crece con más rapidez que la porción anterior, lo cual resulta en la formación de las **curvaturas mayor y menor** (fig. 13-7C).

En un principio, los extremos cefálico y caudal del estómago se encuentran en la línea media, pero durante el crecimiento el estómago efectúa una rotación alrededor de su eje anteroposterior, de manera que la **porción pilórica** o caudal se desplaza hacia la derecha y arriba mientras que la **porción cardíaca** o cefálica se mueve hacia la izquierda y algo hacia abajo (fig. 13-7D y E). Así el estómago va a ocupar su posición definitiva, con su eje longitudinal descendente de izquierda a derecha.

Dado que el estómago está unido a la pared dorsal del cuerpo por el **mesogastrio dorsal**, y a la pared corporal ventral por el **mesogastrio ventral** (figs. 13-3 y 13-8A), su rotación y crecimiento desproporcionado alteran la posición de estos mesenterios. La rotación alrededor del eje longitudinal tira del mesogastrio dorsal hacia la izquierda y forma un espacio, la **bolsa omental** (**saco peritoneal menor**) o **transcavidad de los epiplones**, situada detrás del estómago (figs. 13-8 y 13-9). Esta rotación tracciona también el mesogastrio

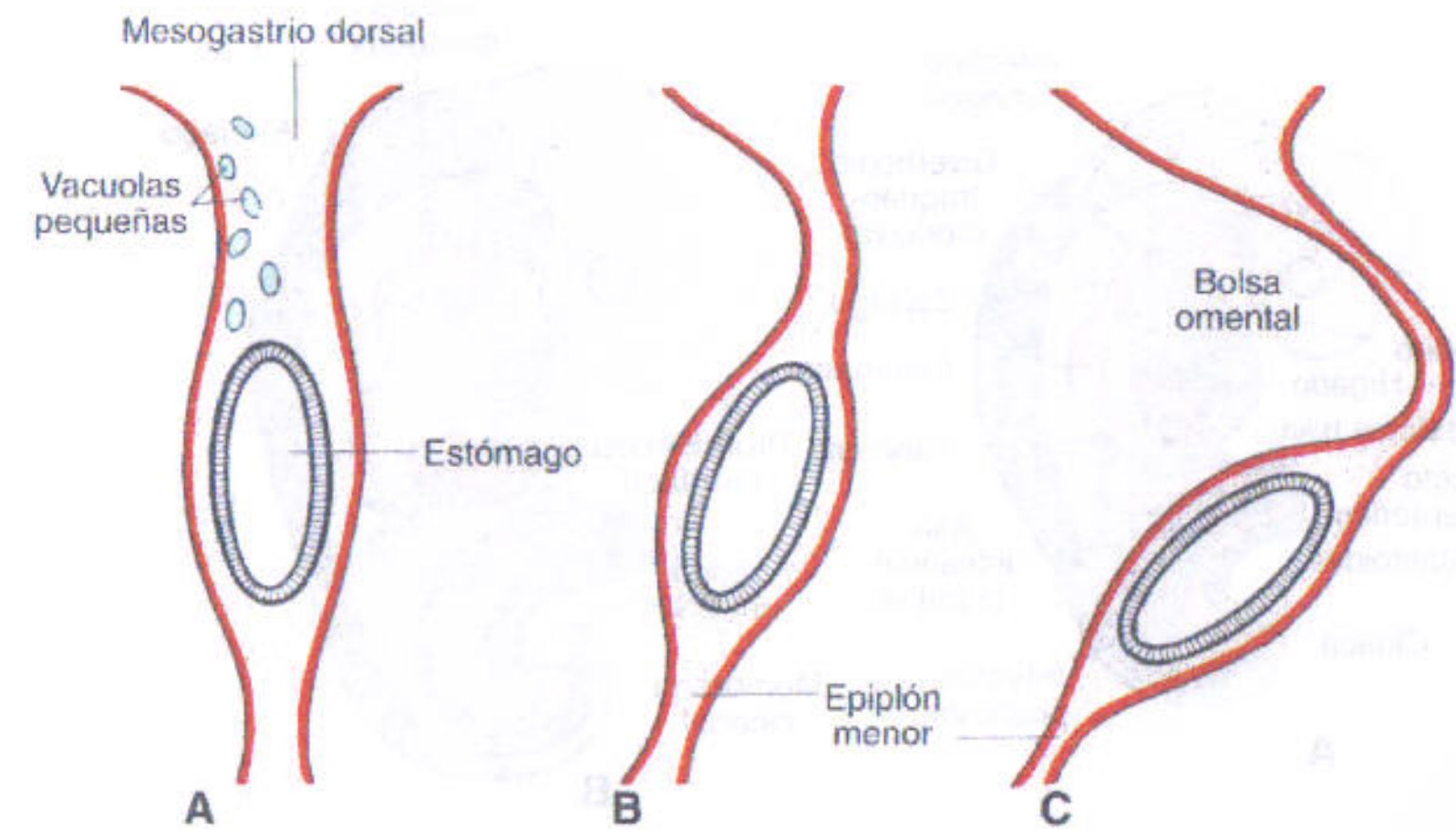


Fig. 13-8. A. Corte transversal a través de un embrión de cuatro semanas, para mostrar las hendiduras intercelulares que aparecen en el mesogastrio dorsal. B y C. Las hendiduras se han fusionado y se ha formado la bolsa omental como una extensión del lado derecho de la cavidad intraembrionaria por detrás del estómago.

ventral hacia la derecha. A medida que continúa el proceso durante la quinta semana de desarrollo, aparece el primordio del bazo en la forma de una proliferación mesodérmica entre las dos hojas del mesogastrio dorsal (figs. 13-9 y 13-10). Al continuar la rotación del estómago el mesogastrio dorsal se alarga y la porción que se encuentra entre el bazo y la línea media dorsal se desplaza hacia la izquierda, para fusionarse con el peritoneo de la pared abdominal posterior (figs. 13-9 y 13-10). Se produce entonces la desaparición de la hoja posterior del mesogastrio dorsal y del peritoneo correspondiente a esta línea de fusión. El bazo, que mantiene en todo momento una posición intraperitoneal, se halla entonces conectado con la pared corporal en la región del riñón izquierdo por medio del **ligamento esplenorrenal** y al estómago por el **ligamento gastroesplénico** (figs. 13-9 y 13-10). El alargamiento y la fusión del mesogastrio dorsal con la pared posterior del cuerpo determina también la posición definitiva del páncreas. En un principio este órgano se desarrolla en el mesoduodeno dorsal, pero por último su cola se extiende hasta el mesogastrio dorsal (fig. 13-9A). Dado que esta porción del mesogastrio dorsal se fusiona con la pared corporal dorsal, la cola del páncreas se sitúa contra esta región (fig. 13-10). Una vez que la hoja posterior del mesogastrio dorsal y el peritoneo de la pared posterior desaparecen siguiendo la línea de fusión, la cola del páncreas se encuentra cubierta por peritoneo en su superficie anterior únicamente y, en consecuencia, se halla en situación **retroperitoneal**. (Los órganos como el páncreas que en un principio estaban cubiertos por peritoneo pero que después se fusionan con la pared posterior del cuerpo para adoptar una posición retroperitoneal se denominan **secundariamente retroperitoneales**.)

Como consecuencia de la rotación del estómago alrededor de su eje anteroposterior, el mesogastrio dorsal sobresale en dirección descendente (fig. 13-11). Continúa su crecimiento en esta dirección para formar un saco de doble capa que se extiende sobre el colon transversal y las asas del intestino delgado a la manera de un delantal (fig. 13-12A); éste es el **eplón mayor**, cuyas capas se fusionan más adelante para formar una lámina única que

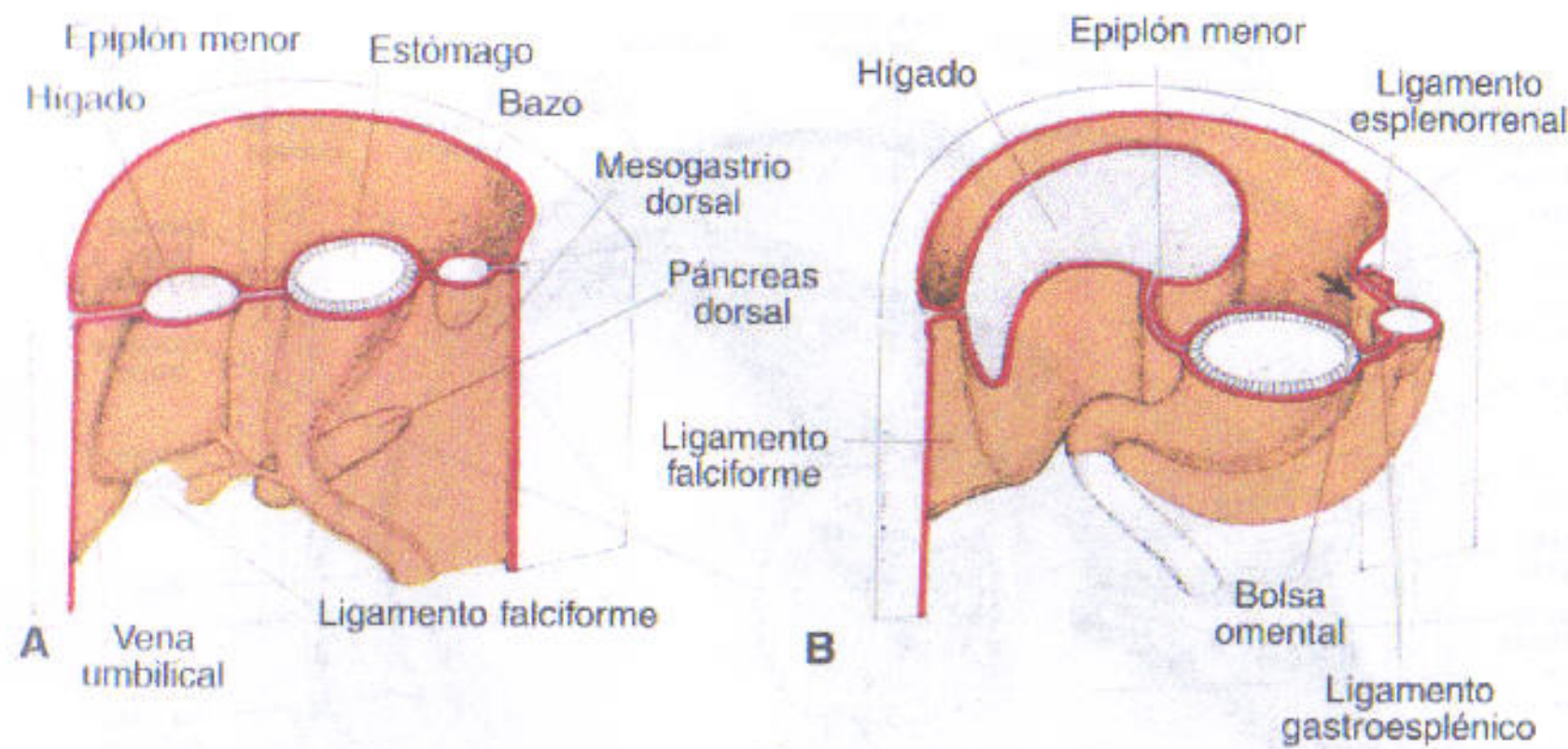


Fig. 13-9. A. Las posiciones del bazo, el estómago y el páncreas al final de la quinta semana. Nótese la posición del bazo y el páncreas en el mesogastrio dorsal. B. Posición del bazo y el estómago en la undécima semana. Obsérvese la formación de la bolsa omental o saco peritoneal menor.

cuelga de la curvatura mayor del estómago (fig. 13-12B). La capa posterior del epiplón mayor también se fusiona con el mesenterio del colon transversal (fig. 13-12B).

El **epiplón menor** y el **ligamento falciforme** se forman a partir del mesogastrio ventral, el cual a su vez deriva del mesodermo del septum transversum. Cuando crecen los cordones hepáticos en el septum, éste se adelgaza para formar: a) el peritoneo del hígado, b) el

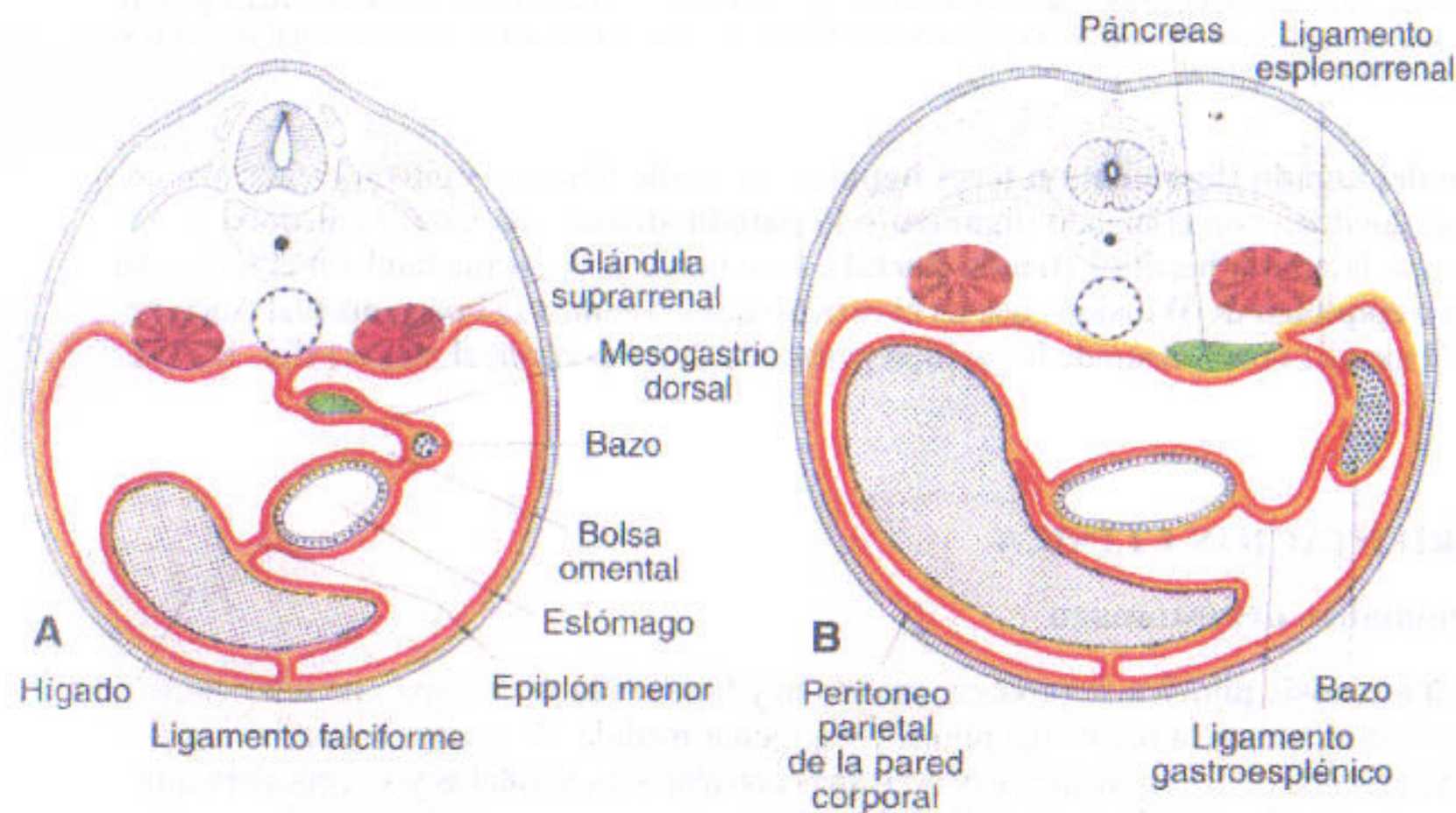


Fig. 13-10. Cortes transversales a través de la región del estómago, hígado y bazo, que muestran la formación del saco peritoneal menor, la rotación del estómago y la posición del bazo y la cola del páncreas entre las dos hojas del mesogastrio dorsal. Al continuar el desarrollo el páncreas adopta una posición retroperitoneal.

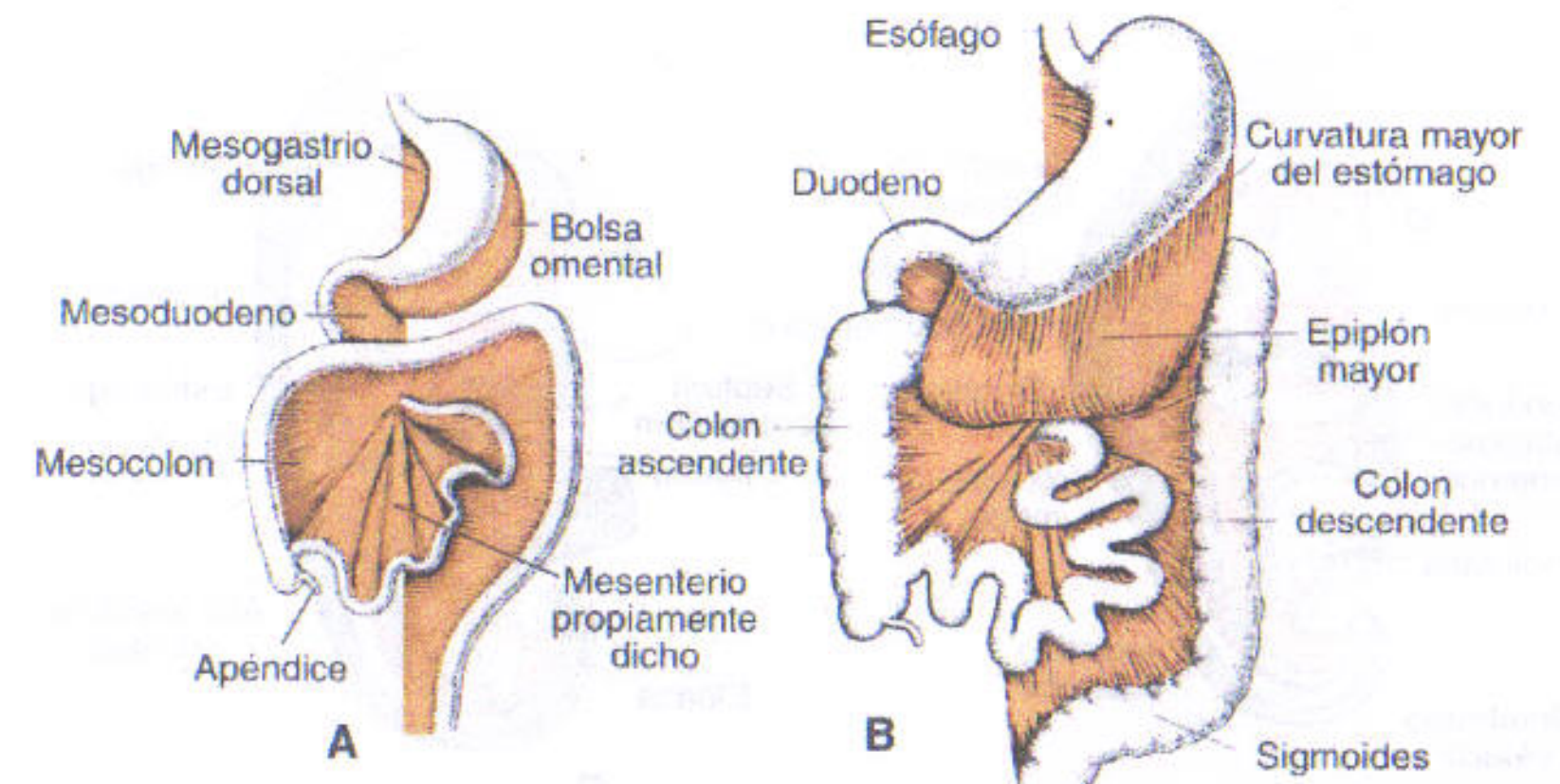


Fig. 13-11. A. Derivados del mesenterio dorsal al término del tercer mes. El mesogastrio dorsal sobresale del lado izquierdo del estómago, donde forma parte del borde de la bolsa omental. B. El epiplón mayor cuelga suspendido de la curvatura mayor del estómago por delante del colon transversal.

ligamento falciforme, que va desde el hígado hasta la pared ventral del cuerpo, y c) el **epiplón menor**, que se extiende desde el estómago y la porción superior del duodeno hasta el hígado (figs. 13-13 y 13-14). El borde libre del ligamento falciforme aloja la vena umbilical (fig. 13-9A), la cual, después del nacimiento, se oblitera para formar el **ligamento re-**

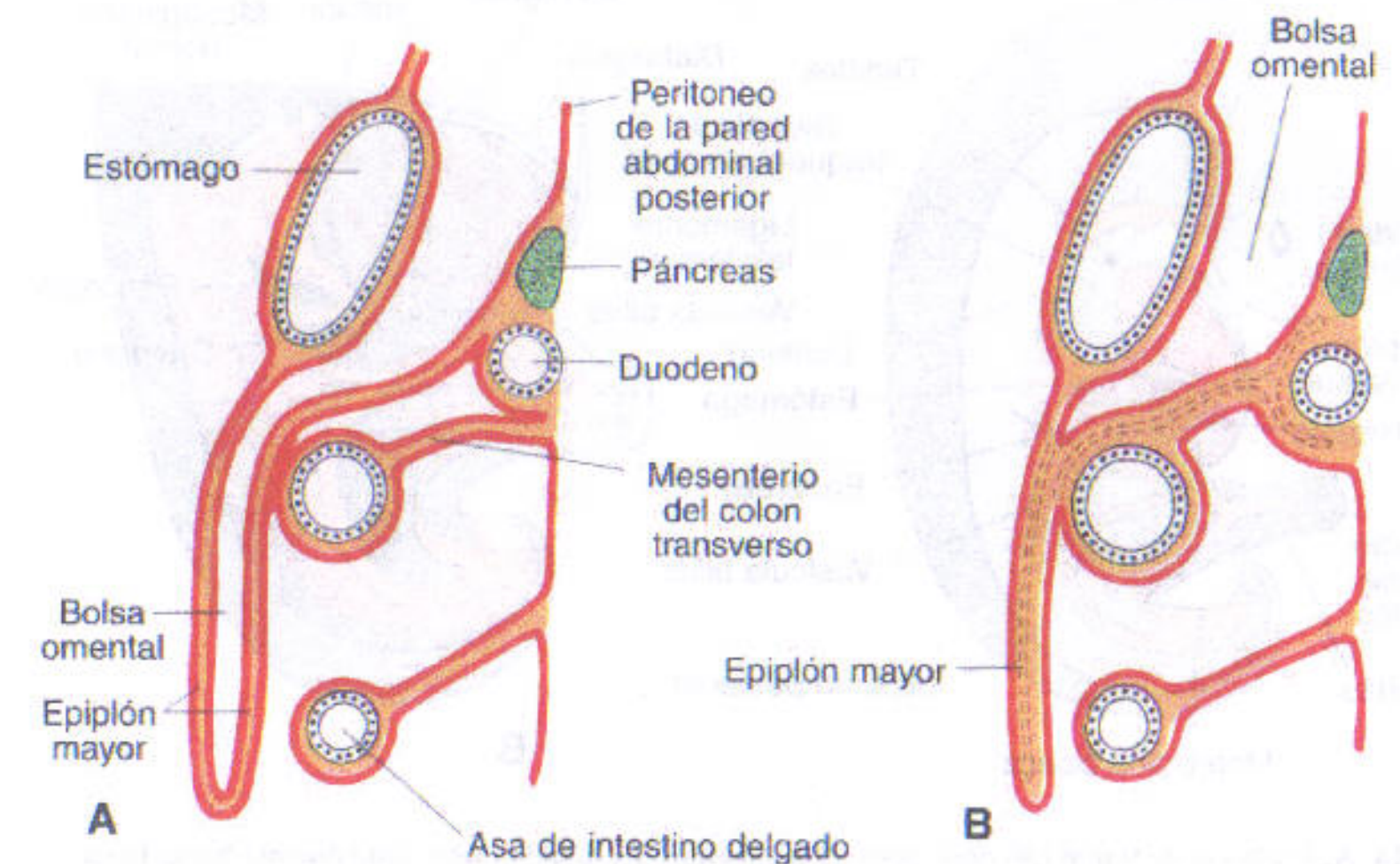


Fig. 13-12. A. Corte sagital que muestra la relación entre el epiplón mayor, el estómago, el colon transversal y las asas del intestino delgado a los 4 meses. El páncreas y el duodeno ya han adoptado una posición retroperitoneal. B. Corte similar al de A, en el recién nacido. Las hojas del epiplón mayor se han fusionado entre sí y con el mesocolon transversal. Este cubre al duodeno, que se fusiona con la pared corporal posterior para adoptar una posición retroperitoneal.

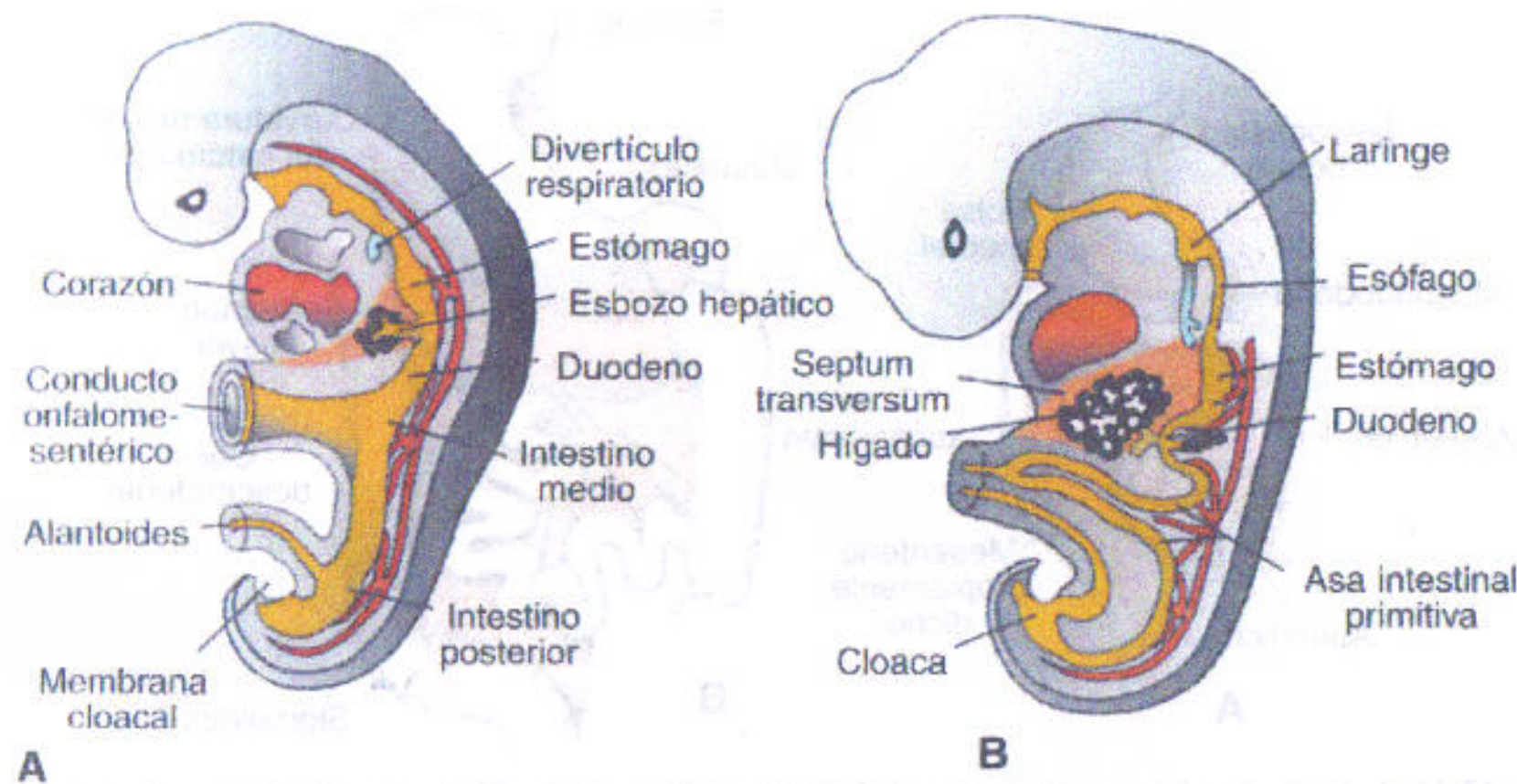


Fig. 13-13. A. Embrión de 3 mm (25 días, aproximadamente) que muestra el aparato gastrointestinal primitivo y la formación del esbozo hepático. Este esbozo surge del revestimiento endodérmico del intestino anterior. **B.** Esquema de un embrión de 5 mm (32 días, aproximadamente). Los cordones hepáticos epiteliales penetran en el mesénquima del septum transversum.

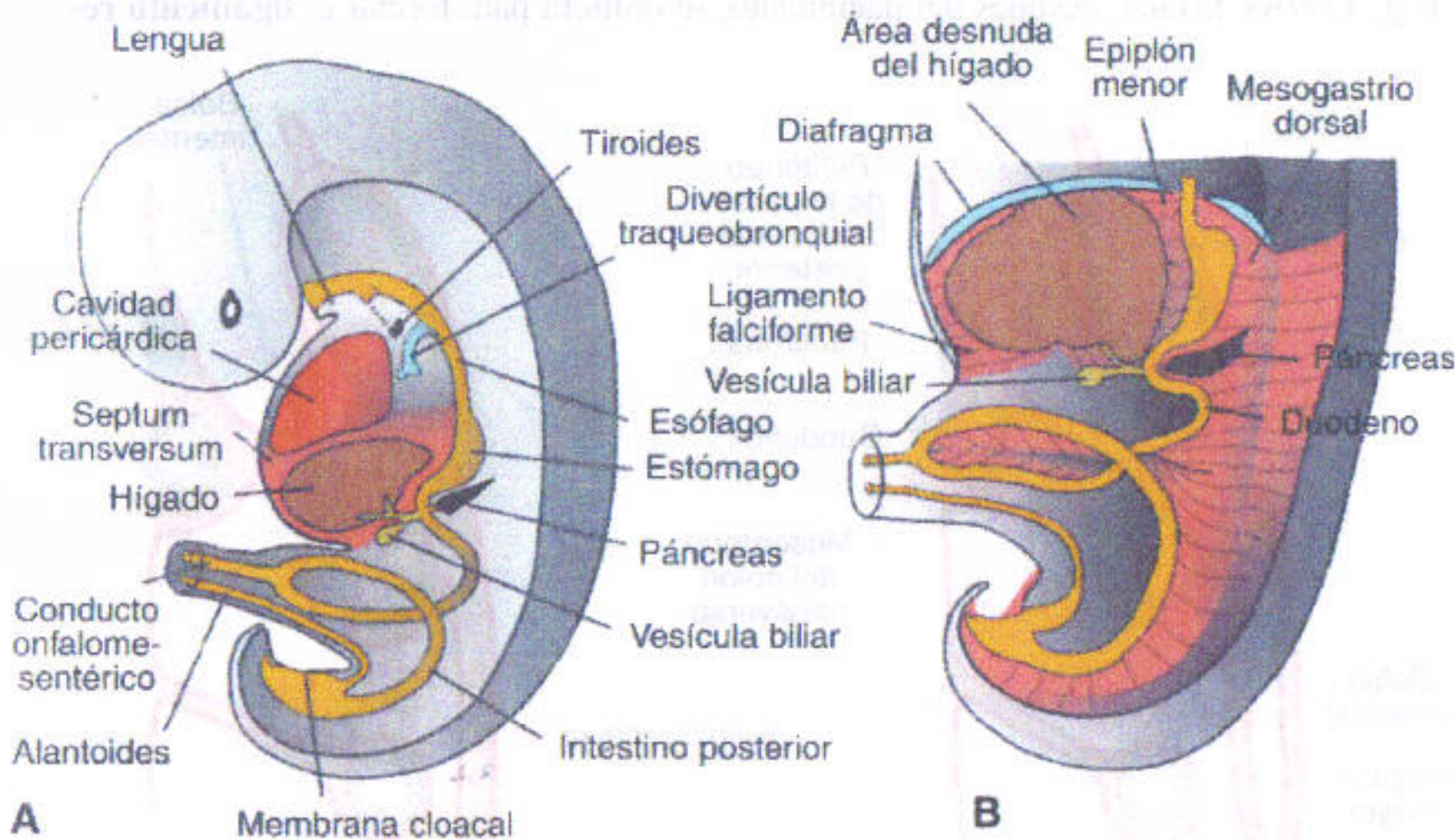


Fig. 13-14. A. Embrión de 9 mm (36 días, aproximadamente). El hígado crece caudalmente hacia la cavidad abdominal. Obsérvese la condensación del mesénquima en la zona situada entre el hígado y la cavidad pericárdica, que presagia la formación del diafragma a partir de una porción del septum transversum. **B.** Un embrión algo mayor. Nótese el ligamento falciforme que va desde el hígado a la pared abdominal anterior, y el epiplón menor entre el hígado y el intestino anterior (estómago y duodeno). El hígado está rodeado por completo de peritoneo, excepto en la zona de contacto con el diafragma, denominada área desnuda del hígado.

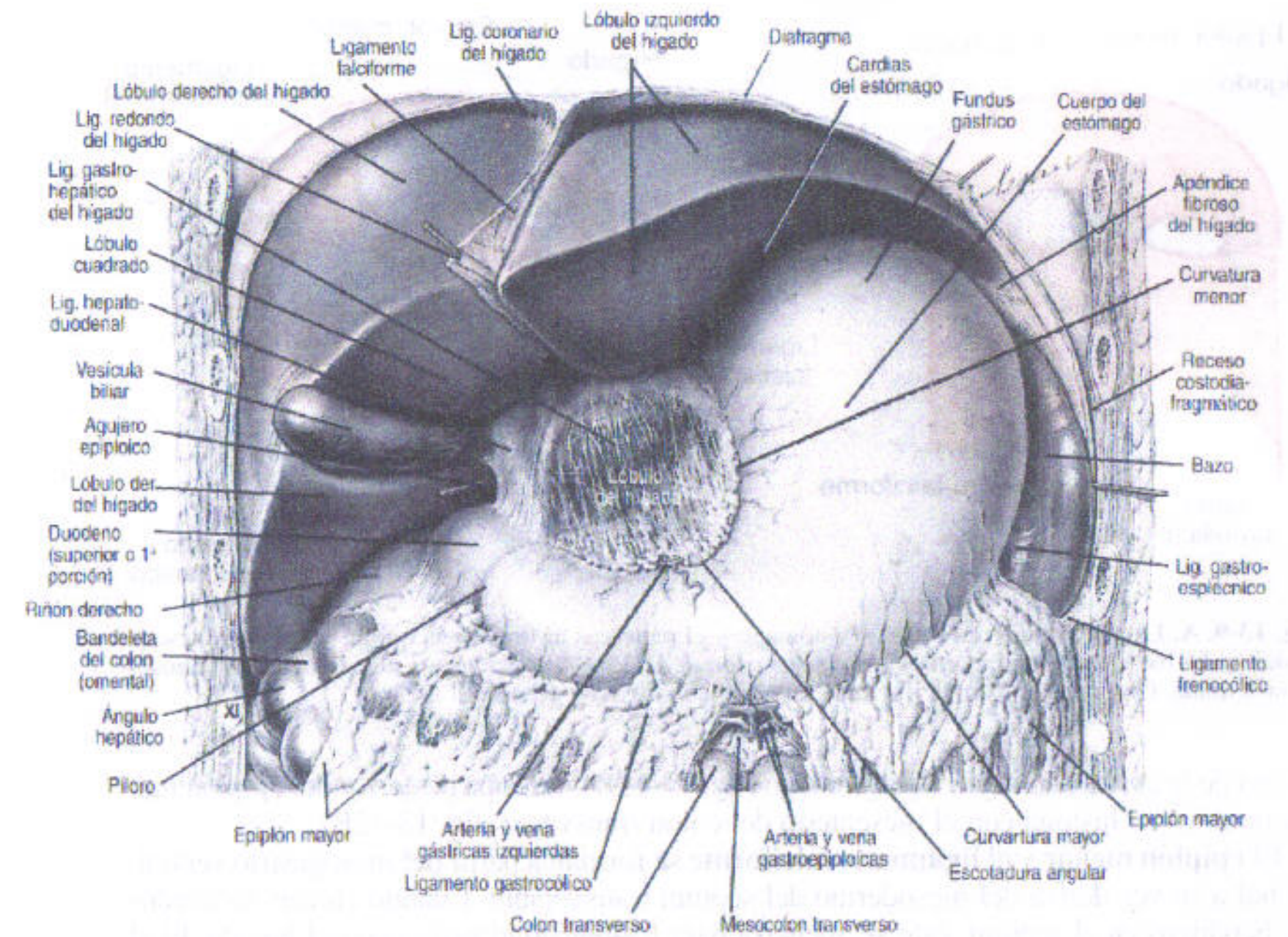


Fig. 13-15. El epiplón menor se va extendiendo como los ligamentos gastrohepático y hepatoduodenal. En su borde libre se encuentran la arteria hepática, la vena porta y el conducto colédoco (tríada portal), que se sitúan por delante del agujero epiploico (de Winslow) que comunica la bolsa omental con el resto de la cavidad peritoneal.

dondo del hígado (ligamentum teres hepatis). El borde libre del epiplón menor que conecta el duodeno con el hígado (**ligamento hepatoduodenal**) contiene el colédoco, la vena porta y la arteria hepática (**tríada portal**). Este borde libre forma también el techo del **agujero epiploico de Winslow**, que es el orificio que comunica la bolsa omental (saco peritoneal menor) con el resto de la cavidad peritoneal (saco peritoneal mayor) (fig. 13-15).

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Anomalías del estómago

La **estenosis pilórica** se produce cuando hay hipertrofia de la capa muscular circular del estómago en la región del píloro y, en menor medida, de la capa muscular longitudinal. Es una de las anomalías gástricas más corrientes en neonatos y se considera que ocurre durante la vida fetal. El calibre del píloro se reduce extraordinariamente provocando la obstrucción del paso de alimentos, lo cual origina severos vómitos. Se han descrito algunos casos de atresia de píloro. Otras anomalías del estómago, como duplicación y la presencia de tabique prepilórico, son poco comunes.

DUODENO

Esta porción del aparato intestinal está compuesta por la parte terminal del intestino anterior y la porción cefálica del intestino medio. La unión de ambas porciones está situada en un punto inmediatamente distal al origen del esbozo hepático (figs. 13-13 y 13-14). Con la rotación del estómago, el duodeno adopta la forma de un asa en C, y gira hacia la derecha. Esta rotación, sumada al rápido crecimiento de la cabeza del páncreas, hace que el duodeno se desplace de su posición inicial en la línea media hacia el lado izquierdo de la cavidad abdominal (figs. 13-9A y 13-16). El duodeno y la cabeza del páncreas quedan comprimidos contra la pared corporal dorsal del cuerpo, y la superficie derecha del mesoduodeno dorsal se fusiona con el peritoneo adyacente. A continuación desaparecen ambas capas, mientras que el duodeno y la cabeza del páncreas quedan fijos en **posición retroperitoneal**. Entonces todo el páncreas adopta una posición retroperitoneal. El mesoduodeno dorsal desaparece por completo excepto en la región del píloro, donde una pequeña porción del duodeno (**bulbo duodenal**) mantiene una posición intraperitoneal.

Durante el segundo mes se oblitera la luz del duodeno, por proliferación de las células de sus paredes. Sin embargo, poco después vuelve a canalizarse (fig. 13-17 A y B). Dado que el **intestino anterior** es irrigado por el **tronco celíaco** y el intestino medio por la **arteria mesentérica superior**, el duodeno recibe ramas de las dos arterias (fig. 13-13).

HÍGADO Y VESÍCULA BILIAR

El primordio hepático aparece hacia la mitad de la cuarta semana como una evaginación del epitelio endodérmico en el extremo distal del intestino anterior (figs. 13-13 y 13-14). Esta evaginación, denominada **divertículo hepático** o **esbozo hepático**, consiste en cordones celulares de proliferación rápida que se introducen en el **septum transversum**, es decir, la placa mesodérmica entre la cavidad pericárdica y el pedículo del saco vitelino (figs. 13-13 y 13-14). Mientras que los cordones de células hepáticas siguen introduciéndose en

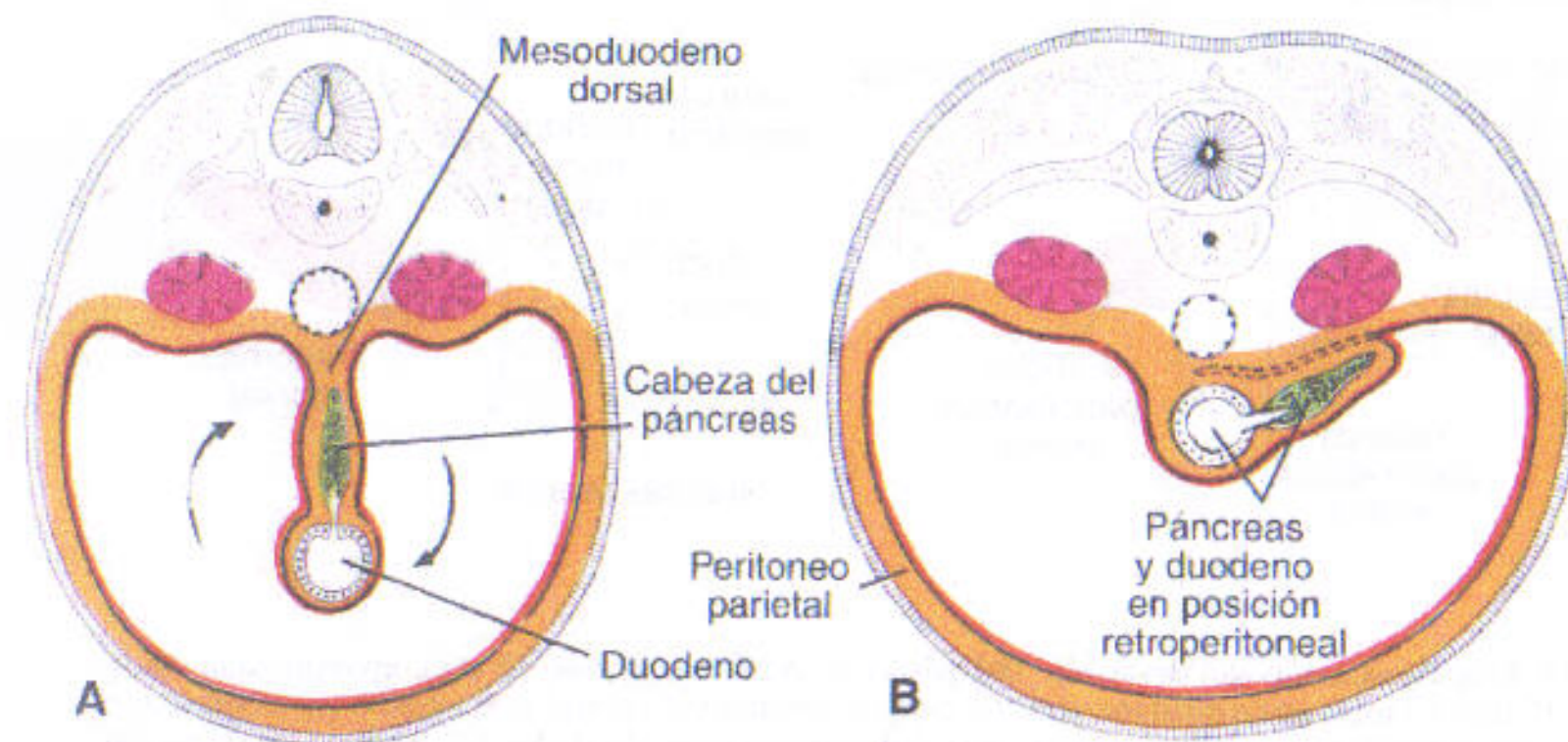
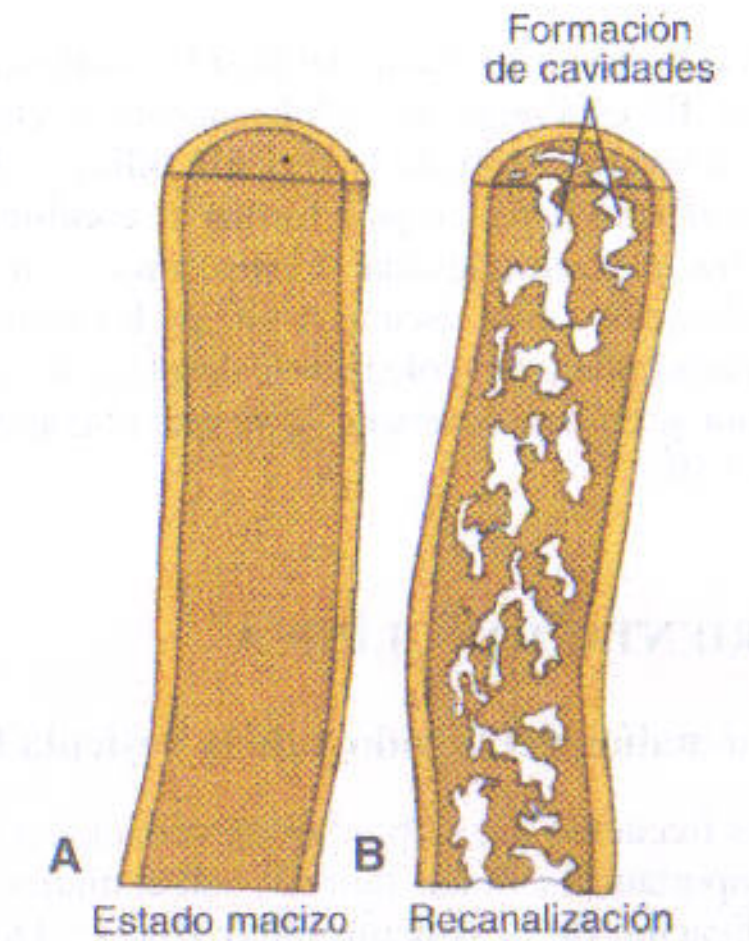


Fig. 13-16. Cortes transversales a través de la región del duodeno en diversas etapas de desarrollo. Al principio, el duodeno y la cabeza del páncreas están situados en el plano mediano (A) pero más adelante se desplazan hacia la derecha y adoptan una posición retroperitoneal (B).

Fig. 13-17. Porción superior del duodeno, que muestra el estado macizo (A) y la formación de cavidades (B) producida por recanalización.



el septum, la comunicación entre el divertículo hepático y el intestino anterior (duodeno) disminuye de calibre, formándose de tal manera el **conducto colédoco**. Éste produce una pequeña evaginación ventral que dará origen a la **vesícula biliar** y al **conducto cístico** (fig. 13-14). Durante el desarrollo ulterior los cordones hepáticos epiteliales se entremezclan con las venas onfalomesentéricas y umbilicales para formar los sinusoides hepáticos. Los cordones hepáticos se diferencian en el **parénquima** y forman el revestimiento de los conductos biliares. Las **células hematopoyéticas**, las **células de Kupffer**, y las **células de tejido conectivo** derivan del mesodermo del septum transversum.

Cuando las células hepáticas han invadido el septum transversum de manera que el hígado sobresale caudalmente hacia la cavidad abdominal, el mesodermo del septum transversum situado entre el hígado y el intestino anterior, y entre el hígado y la pared abdominal ventral, se torna membranoso y se forman el **epiplón menor** y el **ligamento falciforme**, respectivamente. Estas estructuras en combinación constituyen la conexión peritoneal entre el intestino anterior y la pared ventral del abdomen y se denominan **mesogastrio ventral** (fig. 13-14).

El mesodermo de la superficie del hígado se diferencia en peritoneo visceral, excepto en la superficie craneal (fig. 13-14B). En esta región el hígado se mantiene en contacto con el resto del septum transversum original. Esta porción del septum consiste en mesodermo compacto y formará la porción tendinosa del **diafragma**. La superficie del hígado, que se halla en contacto con el diafragma futuro, nunca está revestida de peritoneo y por eso se la denomina **área desnuda del hígado** (fig. 13-14).

En la décima semana de desarrollo el peso del hígado es, aproximadamente, el 10% del peso corporal total. Aun cuando ello pueda atribuirse, en parte, a los abundantes sinusoides, otro factor importante es su **función hematopoyética**. Entre las células hepáticas y las paredes de los vasos se encuentran nidos voluminosos de células en proliferación, que darán origen a eritrocitos y leucocitos. Esta actividad disminuye gradualmente en los dos últimos meses de vida intrauterina, y en el momento del nacimiento sólo quedan pequeños islotes hematopoyéticos. En esta etapa el peso del hígado corresponde tan sólo al 5% del peso corporal total.

Otra función importante del hígado comienza alrededor de la duodécima semana de desarrollo. En esta etapa las células hepáticas empiezan a formar bilis. Dado que, mientras tanto, se han desarrollado la **vesícula biliar** y el **conducto cístico**, y este último se ha unido al conducto hepático para formar el **conducto colédoco** (fig. 13-14), la bilis puede pasar al tracto gastrointestinal. Como consecuencia de ello el contenido de ese tracto toma una coloración verde oscura. A raíz de los cambios de posición del duodeno, poco a poco la desembocadura del colédoco se desplaza de su situación anterior inicial para adoptar otra posterior y, en consecuencia, se ve que el conducto colédoco pasa por detrás del duodeno (fig. 13-19).

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Anomalías del hígado y de la vesícula biliar

Es frecuente que se produzcan variaciones en la lobulación del hígado, pero carecen de importancia clínica. También son comunes los **conductos hepáticos accesorios** y la **duplicación de la vesícula biliar** (fig. 13-18) que, en general, no provocan síntomas. Sin embargo, en condiciones patológicas adquieren importancia clínica. En algunos casos, los conductos, que durante su desarrollo pasan por una fase de estado macizo, no vuelven a canalizarse (fig. 13-18). Este defecto, la **atresia biliar extrahepática**, se observa con una frecuencia de uno por cada 15.000 nacidos vivos. Del 15 al 20% de los pacientes con este tipo de atresia tienen conductos proximales permeables y un defecto que puede ser corregido, pero por lo general el resto de los pacientes muere si no se realiza el trasplante de hígado. Otro problema relacionado con la formación de conductos se encuentra en el propio hígado y es la **atresia e hipoplasia de los conductos biliares intrahepáticos**. Esta anomalía es rara (uno de cada 100.000 nacidos vivos) y puede deberse a infecciones fetales. La condición puede ser mortal aunque por lo general sigue un curso benigno prolongado.

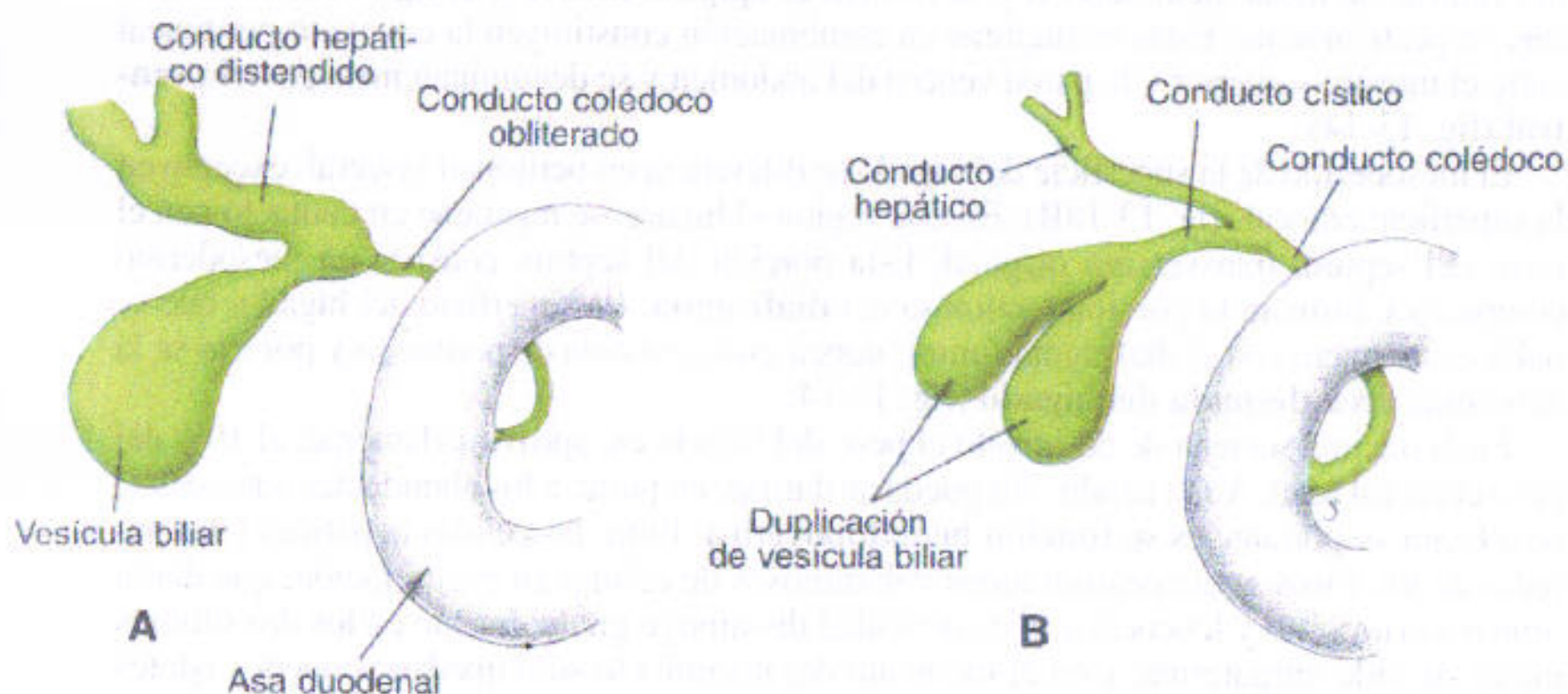


Fig. 13-18. A. Obliteración del conducto colédoco, que produce dilatación de la vesícula biliar y los conductos hepáticos. B. Duplicación de la vesícula biliar.

PÁNCREAS

El páncreas se forma por dos esbozos que se originan en el revestimiento endodérmico del duodeno (fig. 13-19). Mientras que el **esbozo pancreático dorsal** está situado en el mesenterio dorsal, el **esbozo pancreático ventral** guarda íntima relación con el conducto colédoco (fig. 13-19). Cuando el duodeno efectúa su rotación hacia la derecha y toma forma de C, el esbozo pancreático ventral se desplaza dorsalmente, de manera parecida al desplazamiento de la desembocadura del colédoco (fig. 13-19). Por último, el esbozo ventral se sitúa inmediatamente por debajo y detrás del esbozo dorsal (fig. 13-20). Más tarde se fusionan el parénquima y el sistema de conductos de los esbozos pancreáticos dorsal y ventral (fig. 13-20B). El esbozo ventral forma el **páncreas menor o apófisis unciforme del páncreas** y la porción inferior de la cabeza pancreática. El resto de la glándula deriva del esbozo dorsal. La porción distal del conducto pancreático dorsal y la totalidad del conducto pancreático ventral forman el **conducto pancreático principal (de Wirsung)** (fig. 13-20B). La porción proximal del conducto pancreático dorsal se oblitera o persiste en forma de un canal de pequeño calibre, el **conducto pancreático accesorio (de Santorini)**. El conducto pancreático principal, junto con el colédoco, se introduce en el duodeno en el sitio correspondiente a la **carúncula (papila) mayor**; la desembocadura del conducto accesorio (cuando existe) se halla en el sitio correspondiente a la **carúncula (papila) menor**. En un 10% de los casos los conductos no se fusionan y persiste el sistema doble original.

Los **islotos pancreáticos (de Langerhans)** se desarrollan a partir del tejido pancreático parenquimatoso en el tercer mes de la vida intrauterina y se hallan dispersos en la glándula. La **secreción de insulina** comienza aproximadamente en el quinto mes. También a partir de las células parenquimatosas se desarrollan las células que secretan glucagón y somatostatina. La hoja esplácnica de mesodermo que rodea a los esbozos pancreáticos forma el tejido conectivo de la glándula.

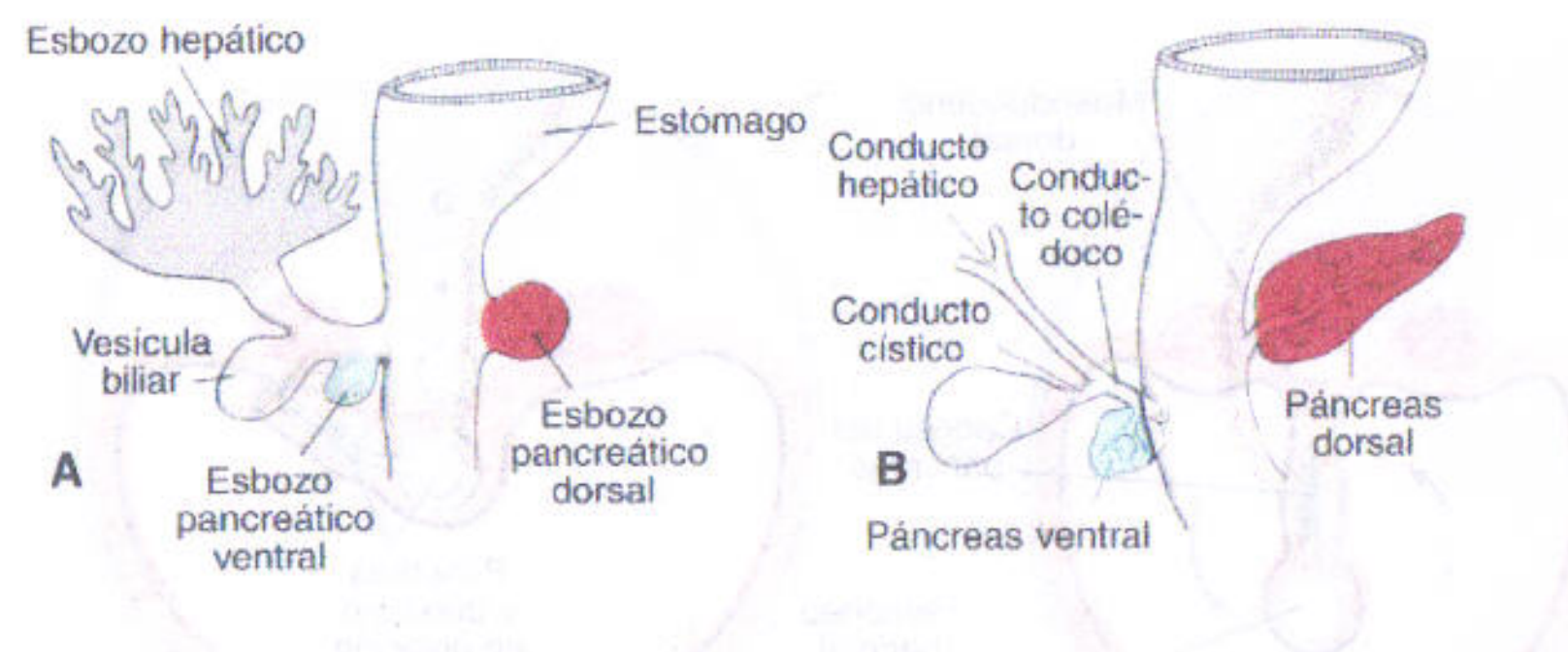


Fig. 13-19. Etapas sucesivas del desarrollo del páncreas. A. A los 30 días (5 mm, aproximadamente). B. A los 35 días (7 mm, aproximadamente). El esbozo pancreático ventral está situado en un principio cerca del esbozo hepático, pero posteriormente se desplaza hacia atrás alrededor del duodeno, en dirección del esbozo pancreático dorsal.

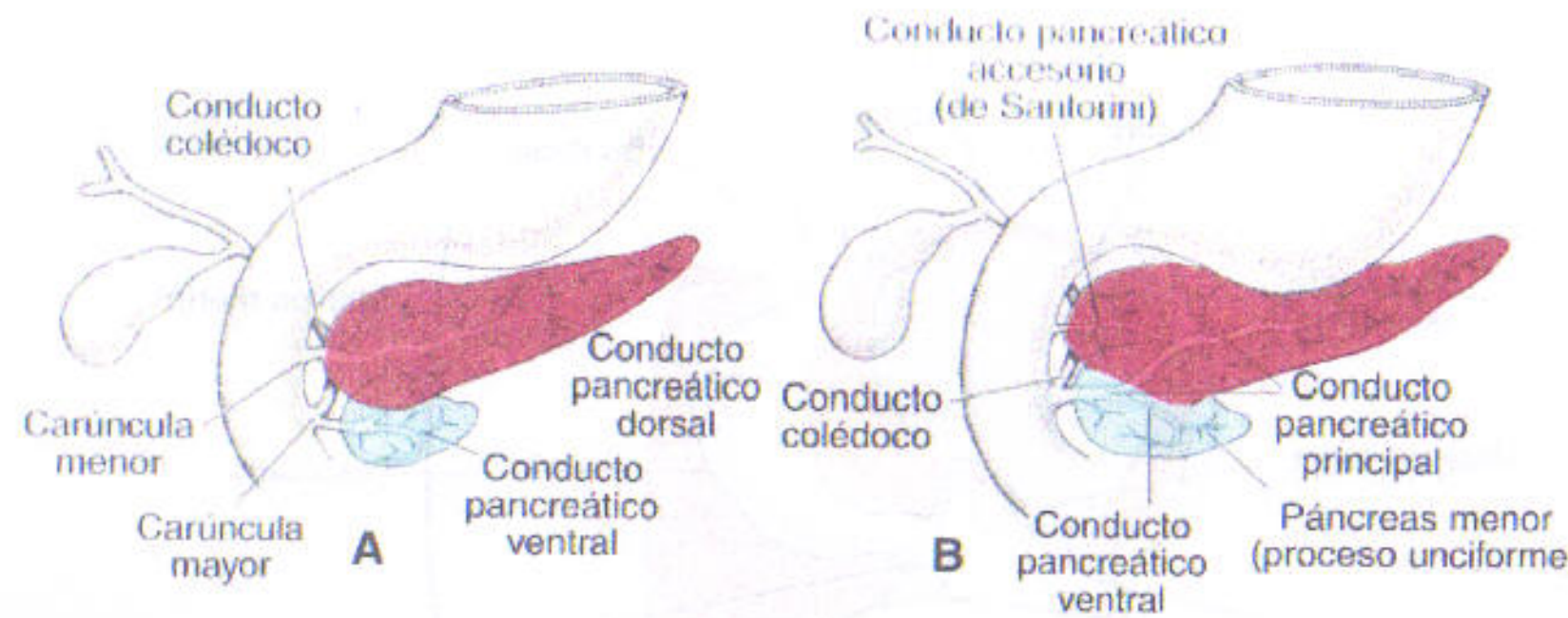


Fig. 13-20. A. El páncreas durante la sexta semana de desarrollo. El esbozo pancreático ventral está en íntimo contacto con el esbozo pancreático dorsal. B. Fusión de los conductos pancreáticos. El conducto pancreático principal (de Wirsung) desemboca en el duodeno junto con el colédoco en la carúncula mayor. El conducto pancreático accesorio o de Santorini (cuando se halla presente) desemboca en el duodeno en la carúncula menor.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Anomalías pancreáticas

El esbozo pancreático ventral está formado por dos componentes que, en condiciones normales, se fusionan y experimentan una rotación alrededor del duodeno de manera que se sitúan por debajo del esbozo pancreático dorsal. Sin embargo, en ocasiones la porción derecha del esbozo ventral emigra siguiendo su camino normal, pero la porción izquierda lo hace en dirección opuesta. Así el duodeno es rodeado por tejido pancreático y se forma el **páncreas anular** (fig. 13-21). A veces, esta malformación comprime el duodeno y ocasiona su obstrucción completa.

Puede encontrarse **tejido pancreático accesorio** en cualquier sitio, desde el extremo distal del esófago hasta la punta del asa intestinal primaria. Es más frecuente observarlo en la mucosa gástrica y en el divertículo de Meckel, donde éstos pueden presentar todas las características histológicas del páncreas.

Intestino medio

En el embrión de 5 semanas, el intestino medio está suspendido de la pared abdominal dorsal por un mesenterio corto y comunica con el saco vitelino por el **conducto onfalomesentérico** o **pedículo del saco vitelino** (figs. 13-1 y 13-14). En el adulto, el intestino medio comienza inmediatamente distal a la desembocadura del conducto colédoco en el duodeno (fig. 13-14) y termina en la unión de los dos tercios proximales del colon transverso con el tercio distal. En toda su extensión el intestino medio está irrigado por la **arteria mesentérica superior** (fig. 13-22).

El desarrollo del intestino medio se caracteriza por el alargamiento rápido del intestino y su mesenterio, lo cual forma el **asa intestinal primitiva** (figs. 13-22 y 13-23). En su vér-

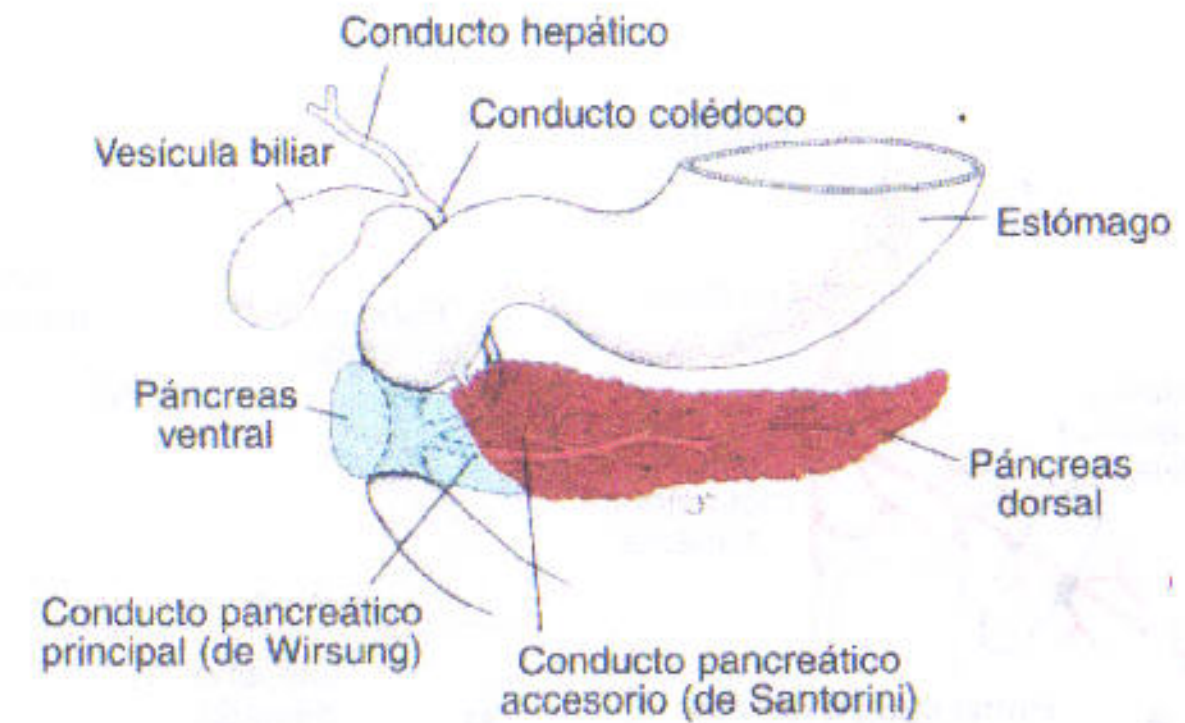


Fig. 13-21. Páncreas anular. El páncreas ventral se divide y forma un anillo alrededor del duodeno, que a veces produce estenosis duodenal.

tice, el asa se mantiene en comunicación con el saco vitelino por medio del **conducto onfalomesentérico** (fig. 13-22), de escaso calibre. La rama cefálica del asa se convierte en la porción distal del duodeno, el yeyuno y parte del íleon. La rama caudal se convierte en la porción inferior del íleon, el ciego y el apéndice, el colon ascendente y los dos tercios proximales del colon transverso.

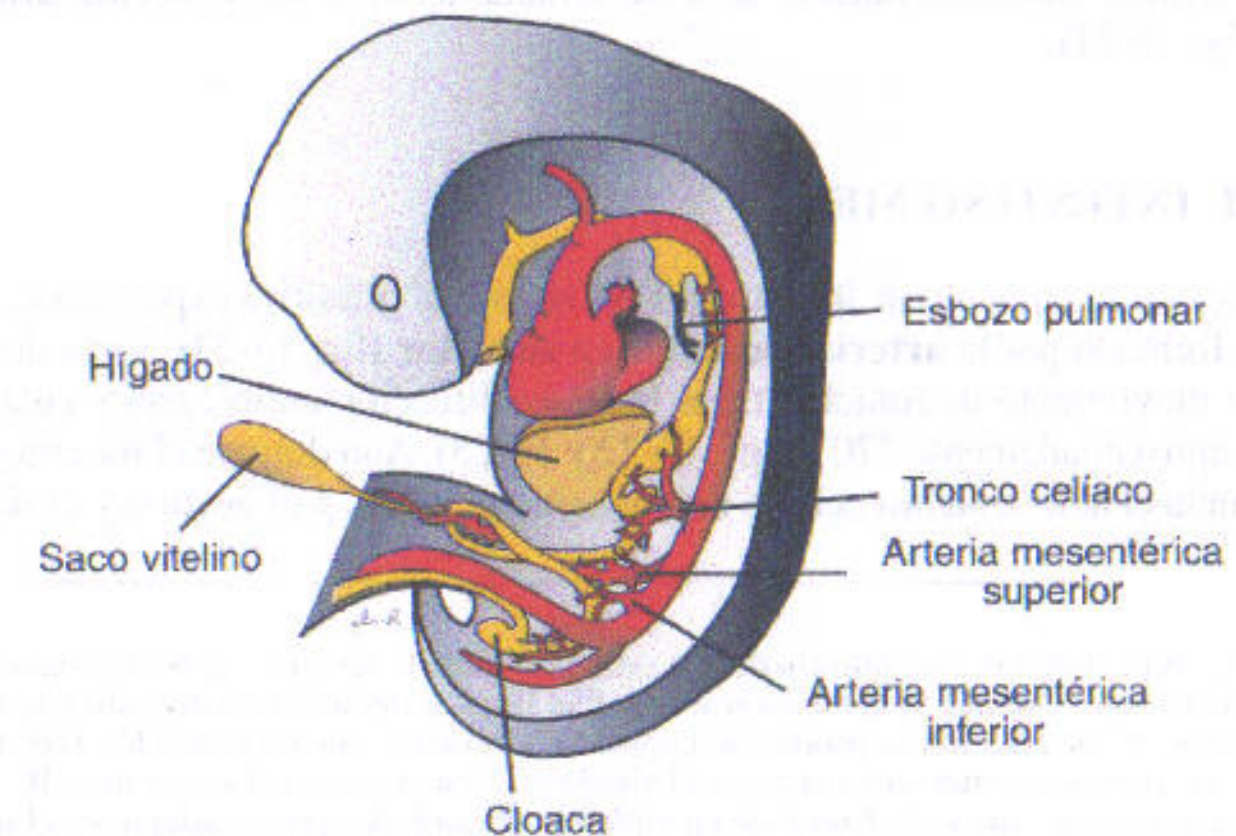


Fig. 13-22. Embrión durante la sexta semana de desarrollo, que muestra la irrigación de los segmentos del intestino y la formación y rotación del asa intestinal primitiva. La arteria mesentérica superior constituye el eje de esta rotación e irriga el intestino medio. El tronco celiaco y la arteria mesentérica inferior irrigan al intestino anterior y el intestino posterior, respectivamente.

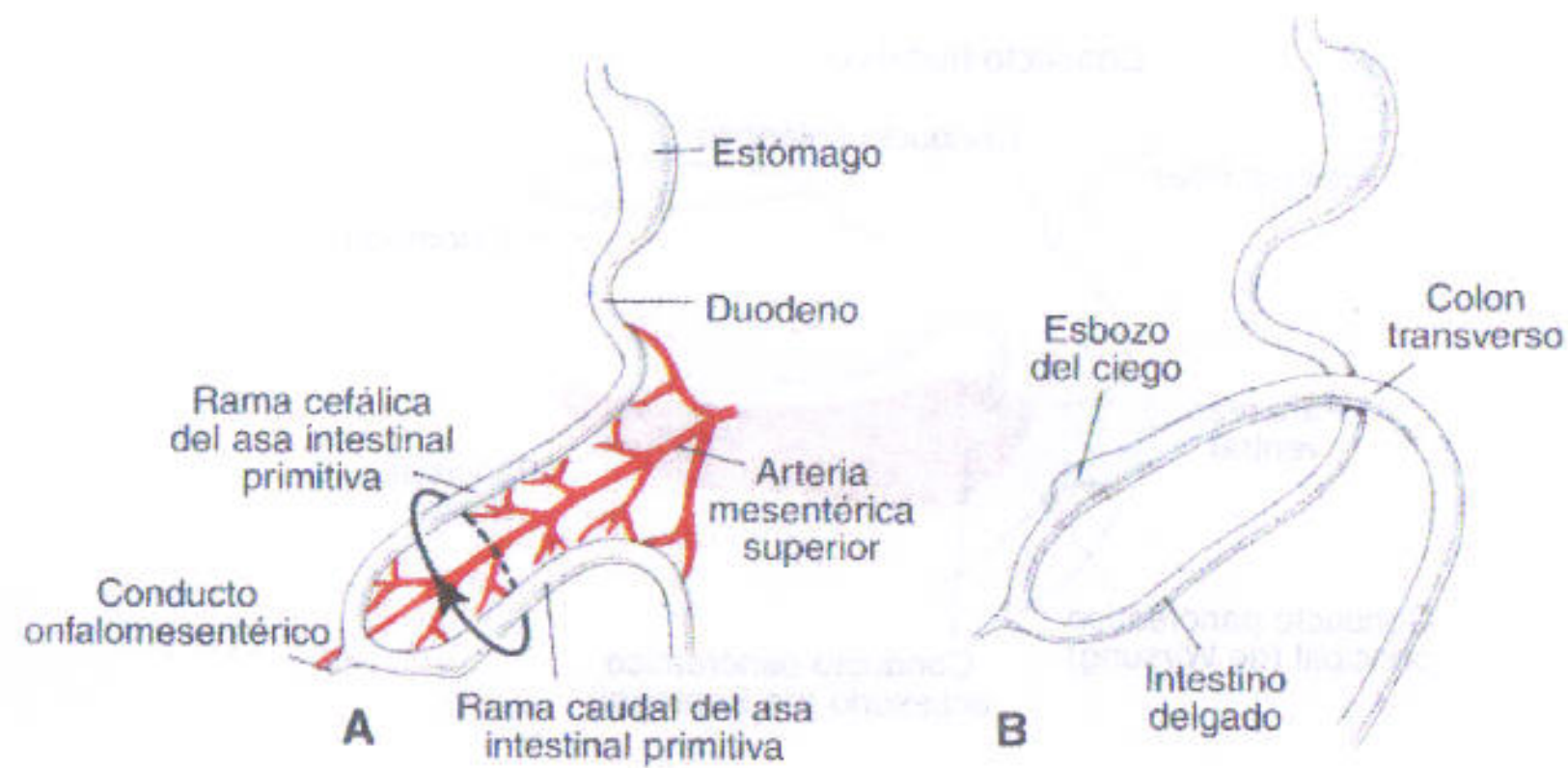


Fig. 13-23. A. Asa intestinal primitiva antes de la rotación (vista lateral). La arteria mesentérica superior forma el eje del asa. La flecha indica la dirección de la rotación en sentido contrario al movimiento de las agujas del reloj. B. Vista similar a la de A, donde se observa el asa intestinal primitiva después de una rotación antihoraria de 180°. Advértase que el colon transversal pasa por delante del duodeno.

HERNIA FISIOLÓGICA

El desarrollo del asa intestinal primitiva se caracteriza por su alargamiento rápido, sobre todo de la rama cefálica. Como consecuencia de este crecimiento rápido y el simultáneo aumento de volumen del hígado, la cavidad abdominal resulta temporalmente demasiado pequeña para contener las asas intestinales, las cuales se introducen en el celoma extraembrionario del cordón umbilical durante la sexta semana de desarrollo (**hernia umbilical fisiológica**) (fig. 13-24).

ROTACIÓN DEL INTESTINO MEDIO

Simultáneamente con su aumento de longitud, el asa intestinal primitiva experimenta rotación sobre un eje formado por la **arteria mesentérica superior** (fig. 13-23). Visto desde la cara ventral, este movimiento de rotación tiene lugar en dirección antihoraria y cuando se completa abarca aproximadamente 270° (figs. 13-22 y 13-23). Aun durante el movimiento de rotación continúa el alargamiento del asa del intestino delgado, y el yeyuno y el íleon

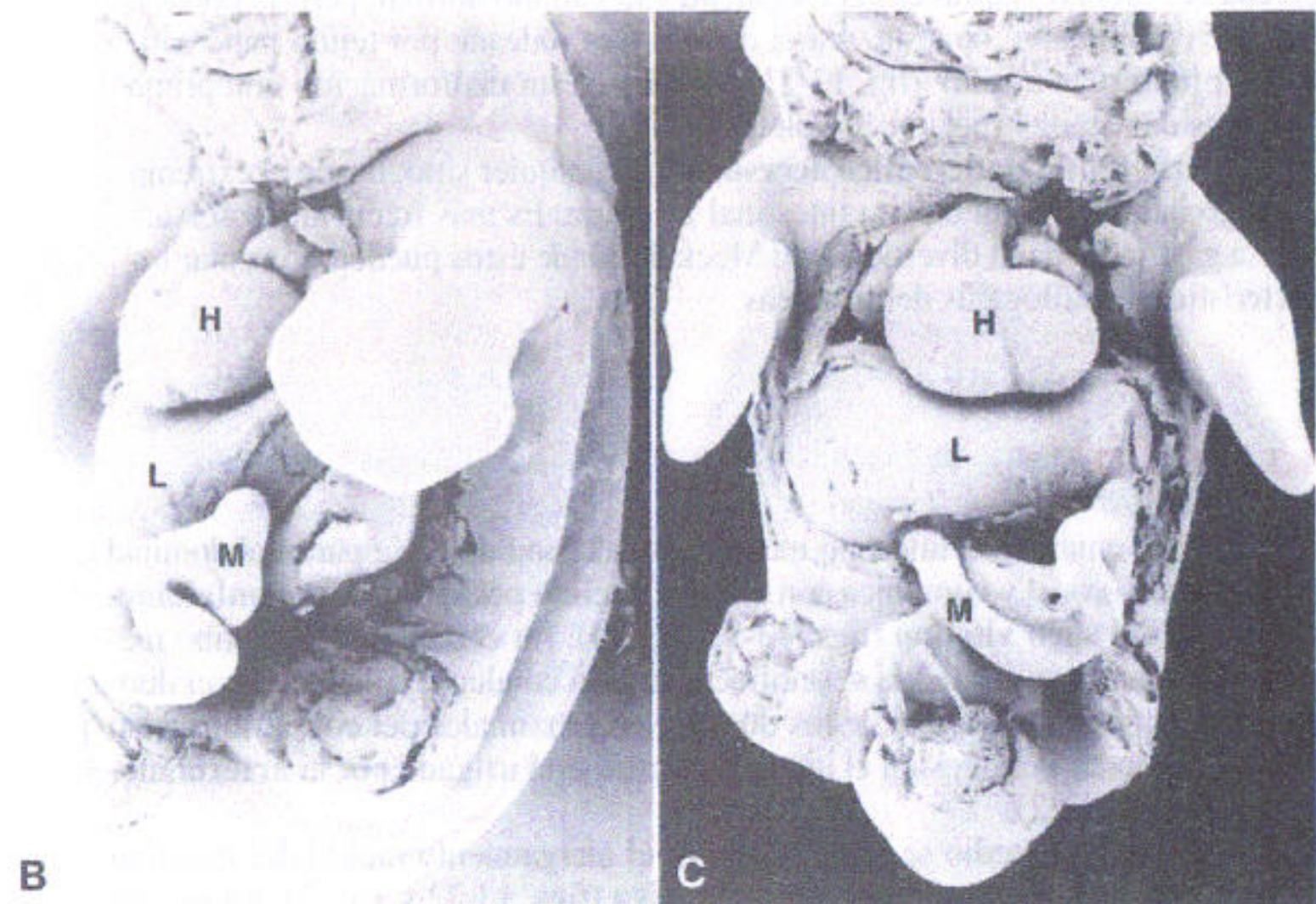
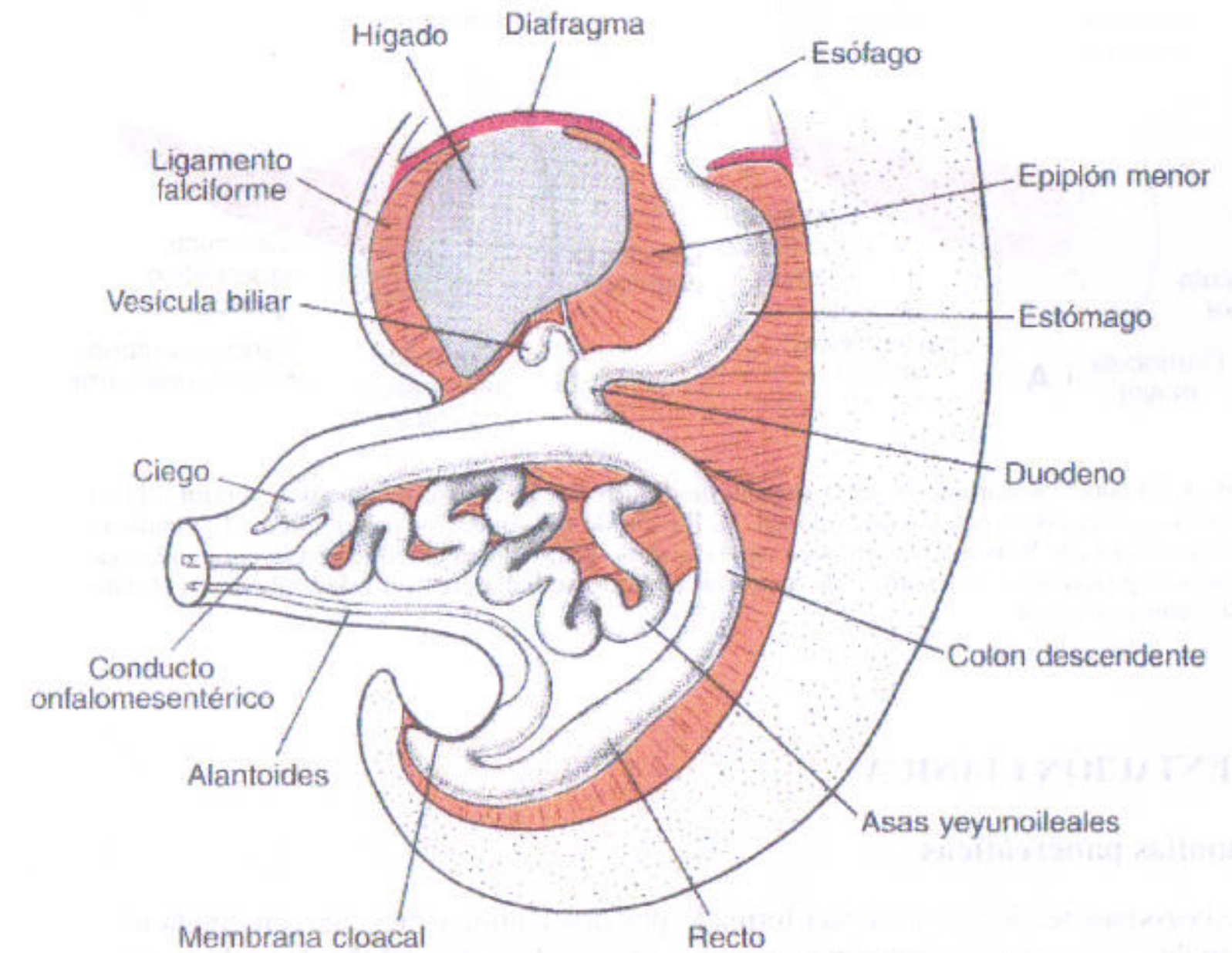


Fig. 13-24 A. Hernia umbilical de las asas intestinales en un embrión de 8 semanas, aproximadamente (longitud vértice-nalga, 35 mm). Durante la herniación se enrollan las asas del intestino delgado y se forma el ciego. Los primeros 90° de rotación se producen durante la herniación, mientras que los 180° restantes ocurren durante el retorno del intestino a la cavidad abdominal, en el curso del tercer mes. B. Micrografía electrónica de barrido de una vista lateral de un embrión de ratón de aproximadamente el mismo estado que el mostrado en A, con la pared corporal y el amnios removidos. El corazón (H) ocupa la mayor parte de la región torácica y el hígado (L) la mayor parte del abdomen. El intestino medio (M) herniado está comenzando a enrollarse y protruye desde el abdomen. C. Vista frontal del embrión mostrado en B. Obsérvense el tamaño extremo del hígado, que en este momento tiene una función hemopoyética, y la rotación inicial de las asas herniadas del intestino medio. El diafragma entre el corazón y el hígado ha sido removido.

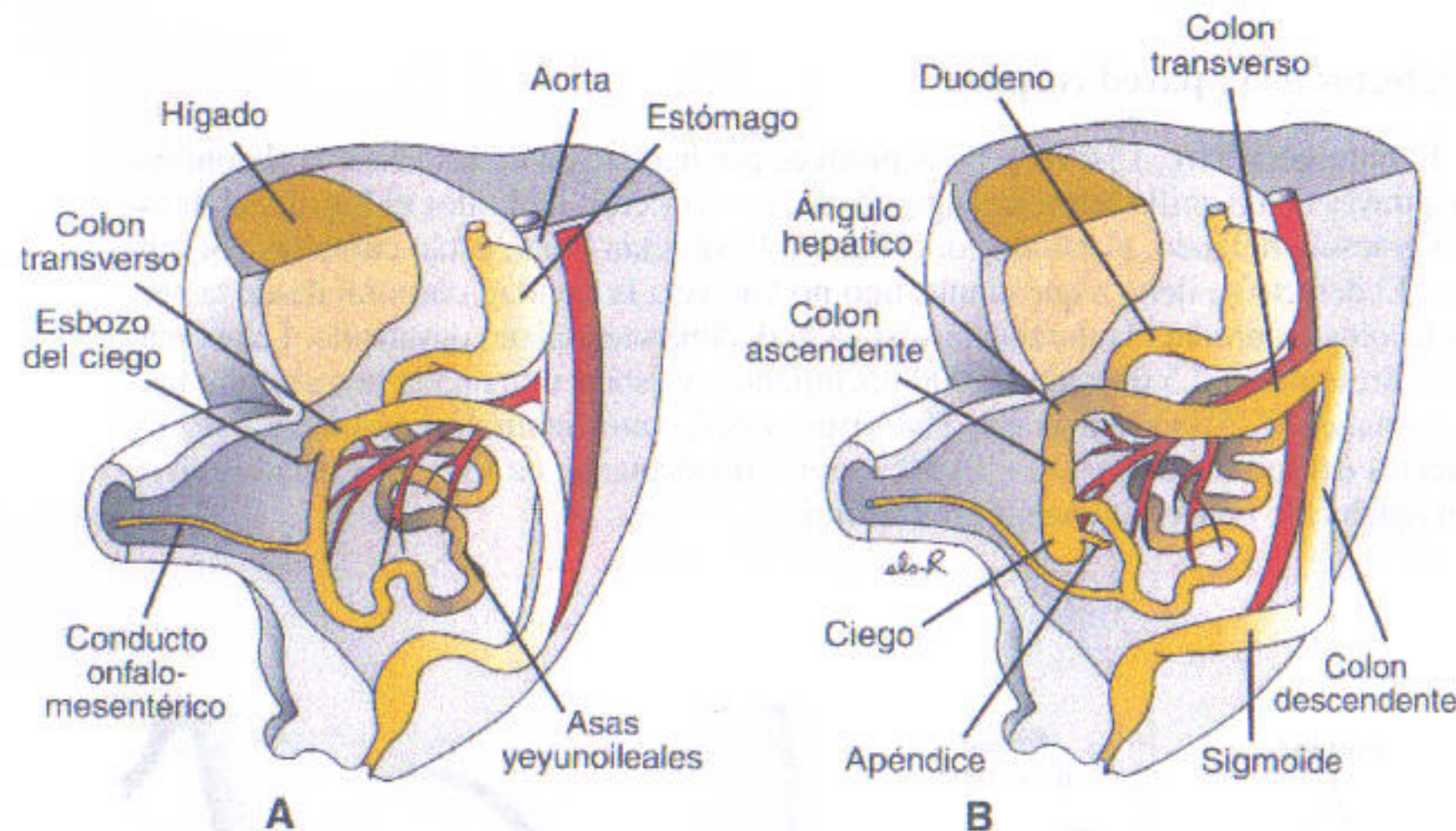


Fig. 13-25. A. Vista anterior de las asas intestinales después de la rotación antihoraria de 270°. Obsérvese el enrollamiento de las asas del intestino delgado y la situación del esbozo del ciego en el cuadrante superior derecho del abdomen. B. Vista igual a la de A, con las asas intestinales en su posición definitiva. Por desplazamiento en dirección caudal el ciego y el apéndice se han situado en el cuadrante inferior derecho del abdomen.

forman asas enrolladas (fig. 13-24). De igual manera el intestino grueso se alarga considerablemente, pero no participa del fenómeno de enrollamiento. La rotación tiene lugar durante la formación de la hernia (90° aproximadamente) lo mismo que durante el retorno a la cavidad abdominal de las asas intestinales (180° restantes) (fig. 13-25).

RETRACCIÓN DE LAS ASAS HERNIADAS

Durante la décima semana las asas intestinales herniadas comienzan a volver a la cavidad abdominal. Aun cuando no se han dilucidado los factores que ocasionan este retorno, se considera que desempeñan un papel importante: la regresión del riñón mesonéfrico, la disminución del crecimiento del hígado y el aumento de volumen de la cavidad abdominal.

La porción proximal del yeyuno es la primera en volver a la cavidad abdominal y se sitúa del lado izquierdo (fig. 13-25A). Las asas que penetran ulteriormente se disponen cada vez más hacia la derecha. El **esbozo del ciego**, que aparece en la sexta semana aproximadamente, como una dilatación cónica pequeña de la rama caudal del asa intestinal primitiva, es la última parte del intestino que vuelve a la cavidad abdominal. Por un tiempo se sitúa en el cuadrante superior derecho, inmediatamente por debajo del lóbulo derecho del hígado (fig. 13-25A). Desde allí desciende a la fosa ilíaca derecha y forma el **colon ascendente** y el **ángulo hepático** en el lado derecho de la cavidad abdominal (fig. 13-25B). Durante este proceso el extremo distal del esbozo del ciego da origen a un divertículo de escaso calibre, el **apéndice** (fig. 13-26).

Dado que el apéndice se desarrolla en el curso del descenso del colon, es comprensible que su situación final esté con frecuencia por detrás del ciego o el colon. Esta posición del apéndice se dice que es **retrocecal** o **retrocólica**, respectivamente (fig. 13-27).

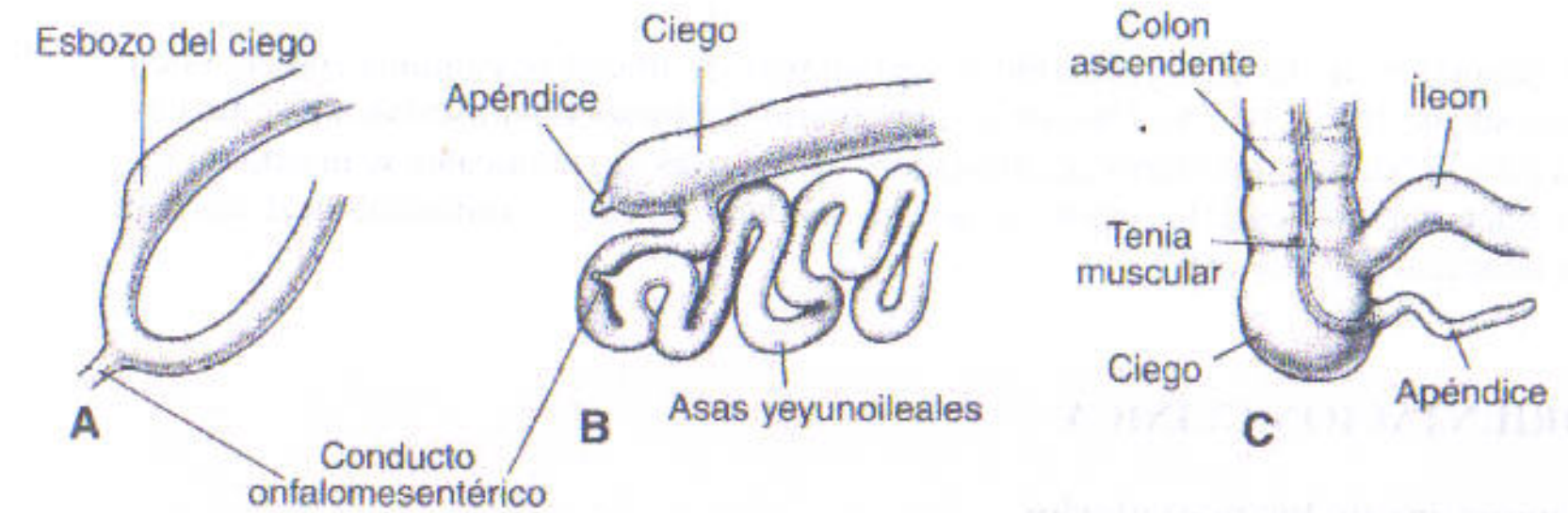


Fig. 13-26. Etapas sucesivas del desarrollo del ciego y el apéndice. A, A las 7 semanas. B, A las 8 semanas. C, En el neonato.

MESENTERIOS DE LAS ASAS INTESTINALES

El mesenterio del asa intestinal primitiva, el **mesenterio propiamente dicho**, experimenta profundos cambios por la rotación y enrollamiento de las asas. Cuando el extremo caudal del asa se desplaza hacia el lado derecho de la cavidad abdominal, el mesenterio dorsal se enrosca alrededor del sitio de origen de la **arteria mesentérica superior** (fig. 13-22) y después, cuando las porciones ascendente y descendente del colon adoptan su posición definitiva, sus mesenterios se ven comprimidos contra el peritoneo de la pared abdominal posterior (fig. 13-28). Después de que estas capas se fusionan, el colon ascendente y el descendente quedan fijados de manera permanente en posición retroperitoneal. Sin embargo, el apéndice, el extremo inferior del ciego y el colon sigmoide conservan su mesenterio libre (fig. 13-28B).

En cuanto al mesocolon transverso su destino final es diferente. Se fusiona con la pared posterior del epiplón mayor (fig. 13-12) pero mantiene su movilidad. Por último su línea de inserción se extiende desde el ángulo hepático del colon ascendente hasta el ángulo esplénico del colon descendente (fig. 13-28B).

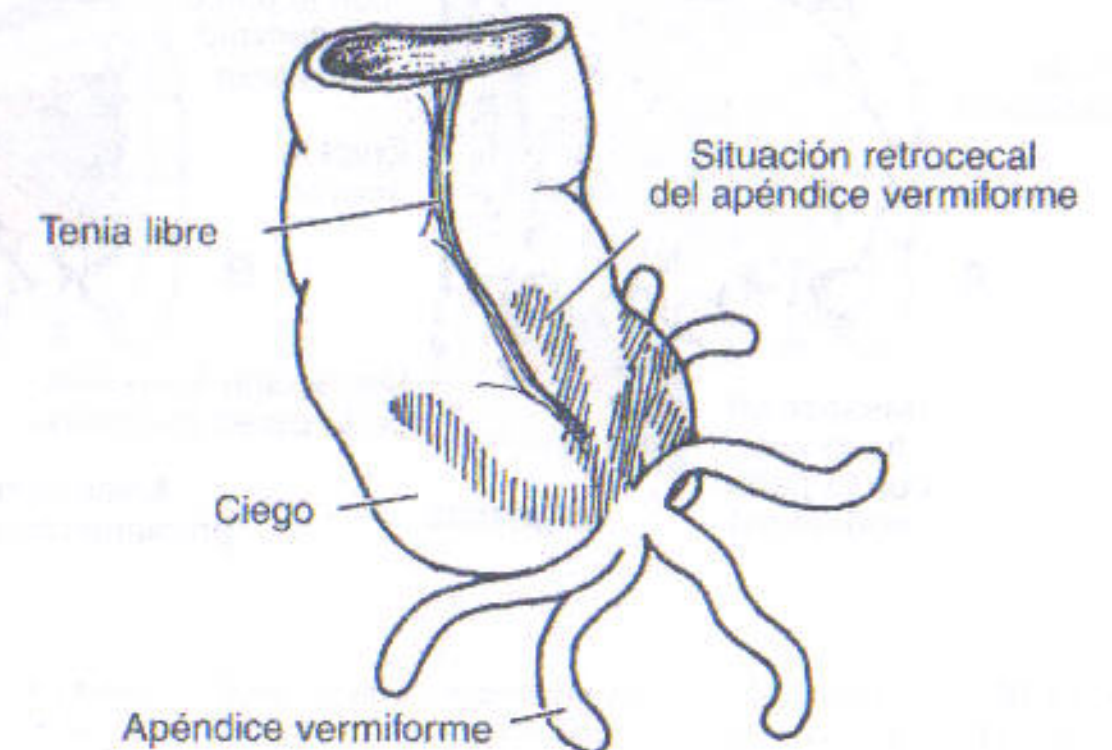


Fig. 13-27. Diferentes posiciones del apéndice. En un 50% de los casos, aproximadamente, el apéndice se encuentra en posición retrocecal o retrocólica.

El mesenterio de las asas yeyunoileales en un período inicial se continúa con el del colon ascendente (fig. 13-11A). Cuando el mesenterio del mesocolon ascendente se fusiona con la pared abdominal posterior, el mesenterio de las asas yeyunoileales se inserta en una nueva línea que va desde la región en que el duodeno se vuelve intraperitoneal hasta la unión ileocecal (fig. 13-28B).

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Anomalías de los mesenterios

En condiciones normales, el colon ascendente, excepto en su porción más caudal (aproximadamente 2,5 cm), está fusionado con la pared abdominal posterior y cubierto por peritoneo en su cara anterior y ambos lados. La persistencia de una porción del mesocolon da origen al **ciego móvil**. En su expresión máxima, el mesenterio del colon ascendente no se fusiona con la pared corporal posterior. Así este mesenterio largo permite que se produzcan movimientos anormales del intestino o **vólvulo** del ciego y el colon. De igual modo, pueden producirse bolsas retrocólicas detrás del mesocolon ascendente, que se deben a la fusión incompleta del mesenterio con la pared corporal posterior. Una **hernia retrocólica** representa el atrapamiento de porciones del intestino delgado por detrás del mesocolon.

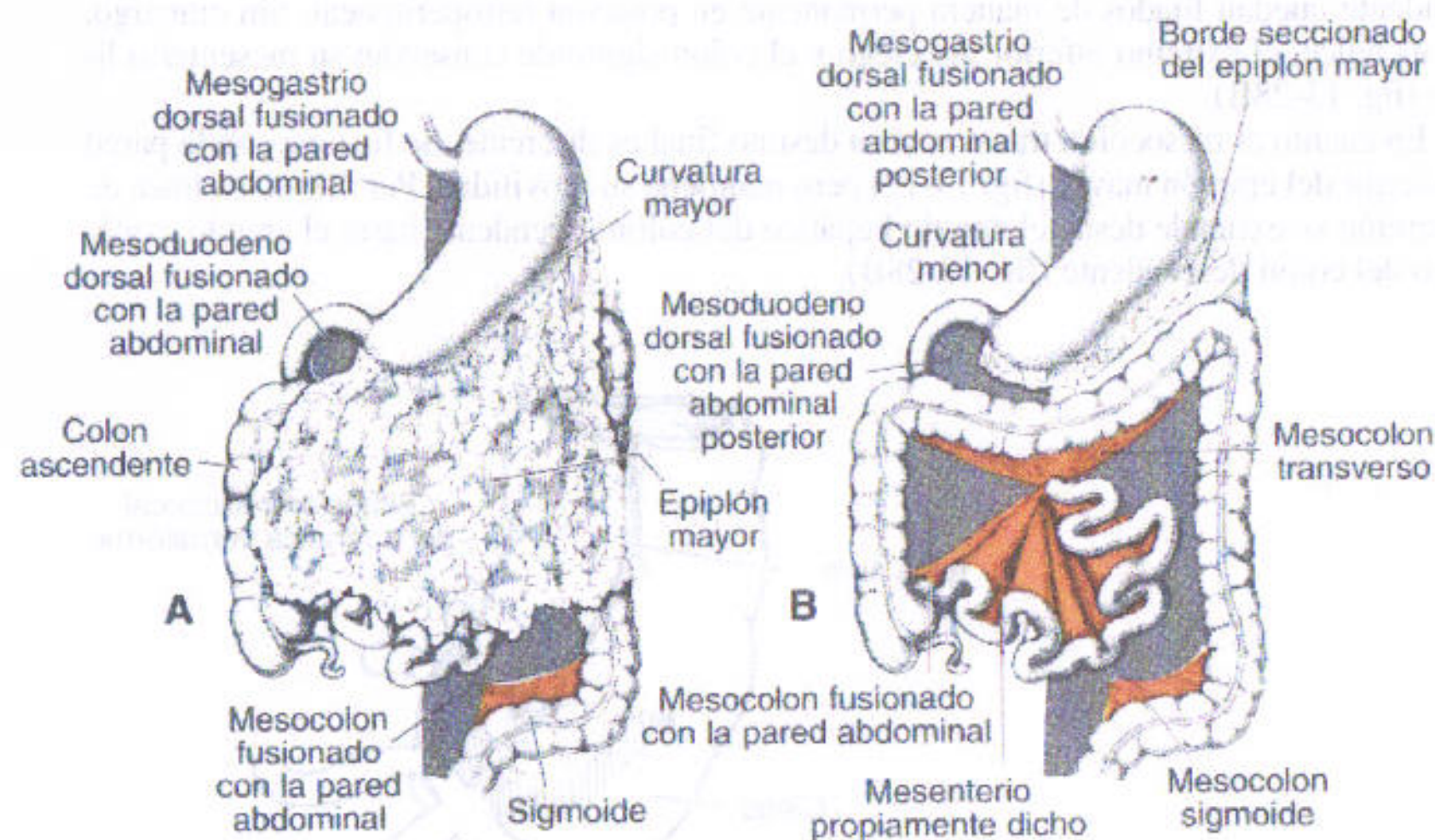


Fig. 13-28. Vista frontal de las asas intestinales con el epiplón mayor (A) y después de haber sido extirpado éste (B). Las áreas grisadas representan partes del mesenterio dorsal que se fusionan con la pared abdominal posterior. Nótese la línea de inserción del mesenterio propiamente dicho.

Defectos de la pared corporal

El **onfalocele** (fig. 13-29A y B) se produce por herniación de las vísceras abdominales a través de un anillo umbilical agrandado. Las vísceras, incluidos el hígado, el intestino grueso y delgado, el estómago, el bazo o la vesícula biliar, están cubiertas por amnios. El defecto se debe a que el intestino no vuelve a la cavidad corporal desde la hernia fisiológica producida durante la sexta a la décima semana del desarrollo. La anomalía se presenta en 2,5 de cada 10.000 nacimientos y está acompañada por una alta tasa de mortalidad (25%) y por graves malformaciones, como anomalías cardíacas (50%) y defectos del tubo neural (40%). El 50%, aproximadamente, de los niños nacidos vivos con onfalocele tienen anomalías cromosómicas.

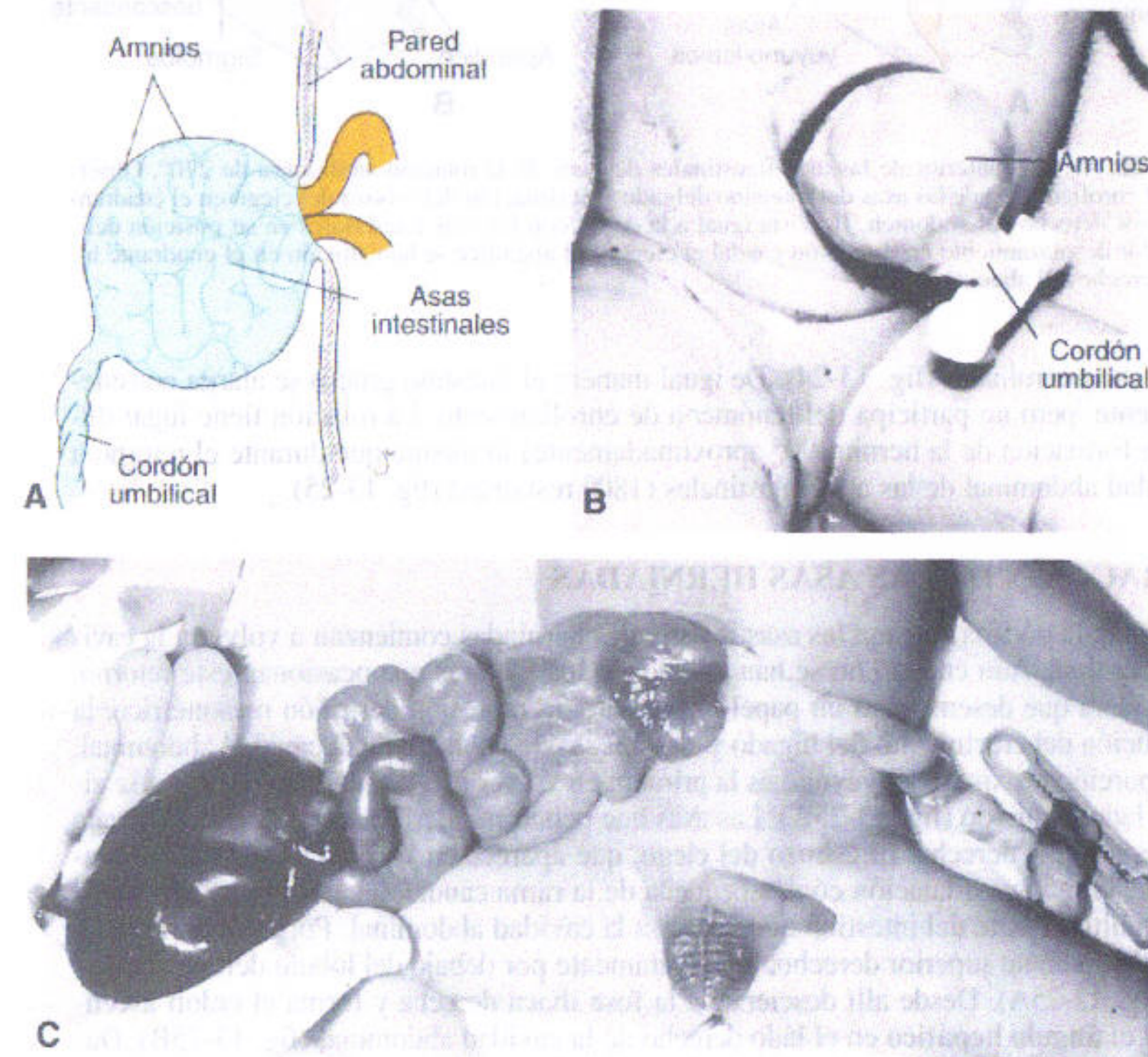


Fig. 13-29. A. Onfalocele en el que se muestra la falla de las asas intestinales para retornar a la cavidad abdominal después de la hernia fisiológica. Las asas herniadas están cubiertas por amnios. B. Onfalocele en un neonato. C. Recién nacido con gastrosquisis. Las asas intestinales retornan a la cavidad abdominal pero vuelven a herniarse a través de la pared corporal, por lo general a la derecha del ombligo en la región de la vena umbilical derecha en vías de regresión. A diferencia del onfalocele el defecto no está cubierto por amnios.

Gastrosquisis (fig. 13-29C) es la herniación del contenido abdominal directamente en la cavidad amniótica a través de la pared corporal. El defecto es lateral al ombligo, por lo general a la derecha, en una región debilitada por la vena umbilical derecha, que en condiciones normales desaparece. Las vísceras no se hallan cubiertas por peritoneo ni por amnios, y el intestino puede resultar dañado por contacto con el líquido amniótico. La gastrosquisis se observa en uno de cada 10.000 nacimientos, pero su frecuencia va en aumento sobre todo en los hijos de mujeres jóvenes, aumento que quizás esté relacionado con el uso de cocaína. A diferencia del onfalocele, la gastrosquisis no está acompañada por anomalías cromosómicas u otros defectos graves y, en consecuencia, la tasa de supervivencia es excelente. Sin embargo, el vólvulo (rotación del intestino) que compromete la irrigación sanguínea puede destruir grandes porciones del intestino y provocar la muerte del feto.

Anomalías del conducto onfalomesentérico o vitelino

En el 2 al 4% de las personas persiste una pequeña porción del **conducto onfalomesentérico** formando una evaginación del íleon, que se denomina **divertículo ileal** o de **Meckel** (fig. 13-30A). En el adulto este divertículo se encuentra situado a unos 40 a 60 cm aproximadamente de la válvula ileocecal, en el borde antimesentérico del íleon, y por lo general no ocasiona síntomas. Sin embargo, cuando contiene tejido pancreático o mucosa gástrica heterotópicos, puede producirse ulceración, hemorragia y aun perforación. A veces los dos extremos del conducto vitelino se transforman en cordones fibrosos y la porción media origina un quiste voluminoso, el **enterocistoma** o **quiste vitelino** (fig. 13-30B). Dado que los cordones fibrosos atraviesan la cavidad peritoneal, las asas intestinales se enrollan alrededor de estos cordones fibrosos y se obstruyen, causando estrangulación o vólvulo intestinal. En otro tipo de variante el conducto onfalomesentérico mantiene su permeabilidad en toda su longitud y se halla en comunicación directa entre el ombligo y el tracto intestinal. Esta anomalía se denomina **fístula umbilical** o **vitelina** (fig. 13-30C). En estas circunstancias puede haber expulsión de heces por el ombligo.

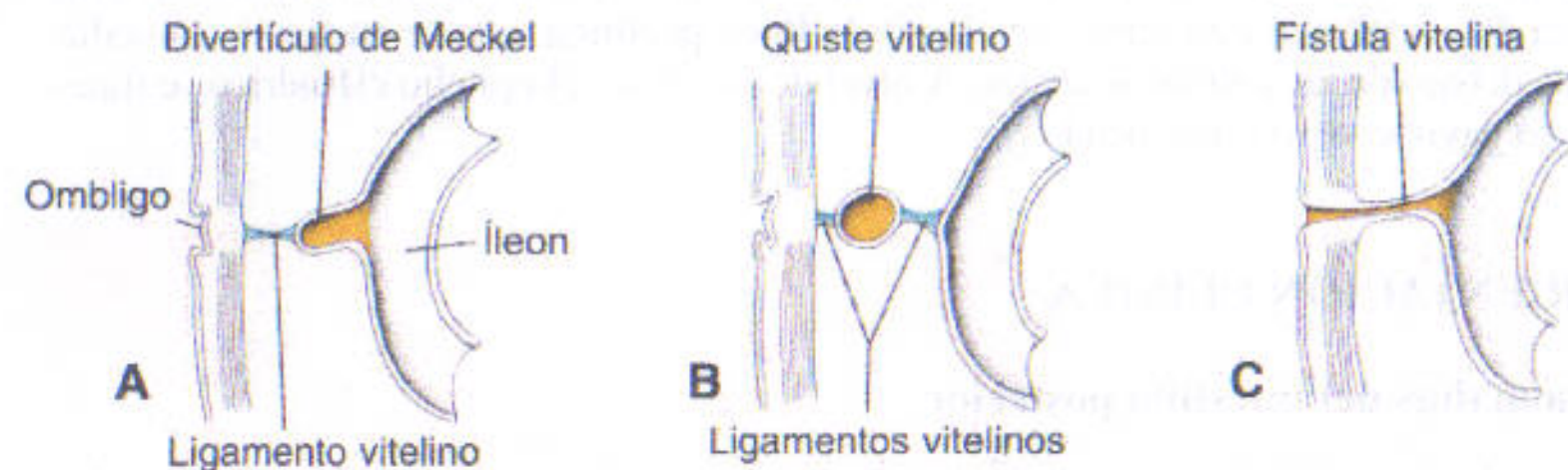


Fig. 13-30. Restos del conducto onfalomesentérico. **A.** Divertículo ileal o de Meckel combinado con cordón fibroso (ligamento onfalomesentérico o vitelino). **B.** Quiste vitelino unido al ombligo y a la pared del íleon por ligamentos onfalomesentéricos. **C.** Fístula vitelina que comunica la luz del íleon con el ombligo.

Defectos de la rotación intestinal

La **rotación anormal del asa intestinal** puede hacer que el intestino se enrolle (**vólvulo**) y quede comprometida su irrigación sanguínea. El asa intestinal primitiva experimenta normalmente una rotación antihoraria de 270° . Sin embargo, a veces esta rotación es de 90° solamente. Cuando así ocurre, el colon y el ciego son las primeras porciones del intestino que vuelven a la cavidad abdominal desde el cordón umbilical y se sitúan en el lado izquierdo de ésta (fig. 13-31A). Las asas que se introducen posteriormente se sitúan cada vez más hacia la derecha, y ello da por resultado la anomalía denominada **colon de ubicación izquierda**.

La **rotación invertida del asa intestinal** se produce cuando el asa primitiva experimenta una rotación de 90° en el sentido de las agujas del reloj. En esta anomalía el colon transverso pasa por detrás del duodeno (fig. 13-31B) y se sitúa detrás de la arteria mesentérica superior.

Las **duplicaciones de las asas intestinales** y los **quistes** pueden observarse en cualquier sitio del tubo digestivo. Son más frecuentes en la región del íleon, donde pueden variar desde un divertículo pequeño hasta abarcar un largo segmento. Por lo común los síntomas aparecen tempranamente y en el 33% de los casos se encuentran asociados otros defectos como atresias intestinales, ano imperforado, gastrosquisis y onfalocele. No se conoce el origen de estas alteraciones aunque podrían ser la consecuencia de la proliferación anormal del parénquima intestinal.

Atresias y estenosis del intestino

Las **atresias** y las **estenosis** pueden ocurrir en cualquier sitio del intestino. La mayor parte se produce en el duodeno, la menor proporción en el colon y en igual número se encuentran en el yeyuno y el íleon (uno por cada 1.500 nacimientos). Las atresias de la porción superior del duodeno se deben probablemente a falta de recanalización

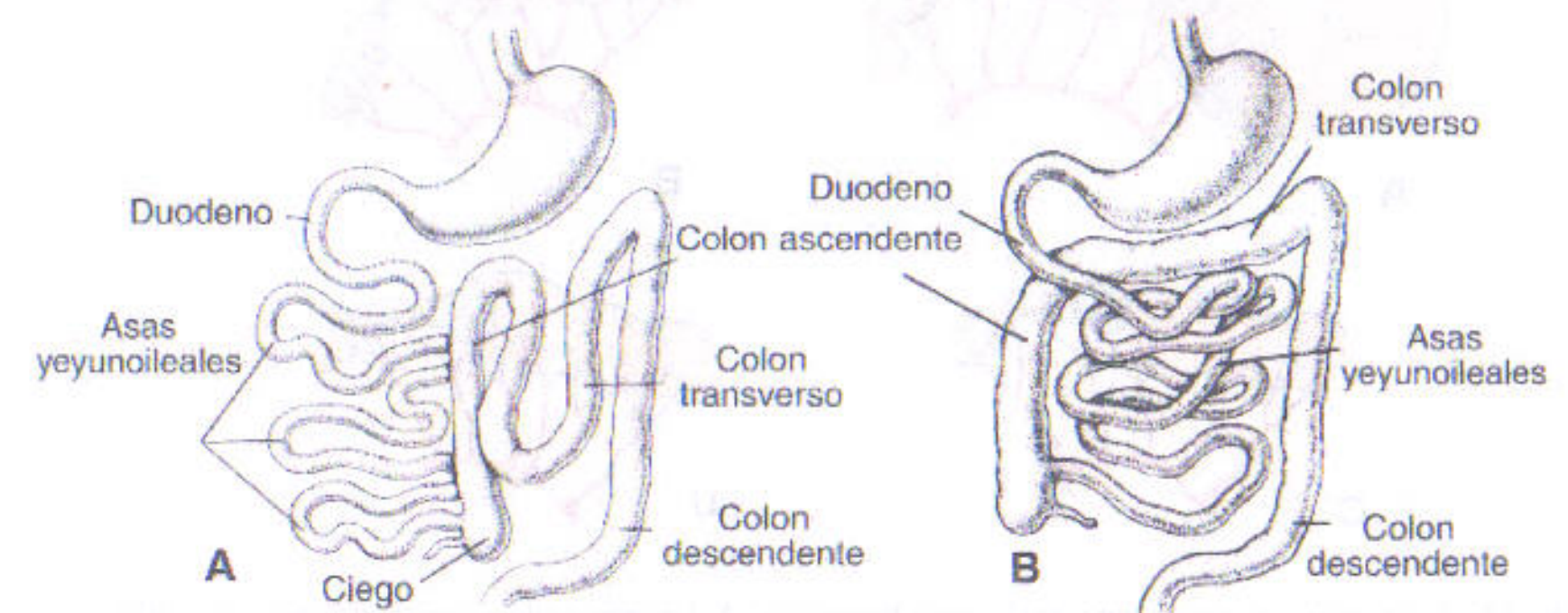


Fig. 13-31. **A.** Rotación anormal del asa intestinal primitiva. El colon está situado en el lado izquierdo del abdomen y las asas del intestino delgado están del lado derecho. Obsérvese que el íleon desemboca en el lado derecho del ciego. **B.** El asa intestinal primitiva experimenta rotación de 90° en dirección horaria (rotación invertida). El colon transverso pasa por detrás del duodeno.

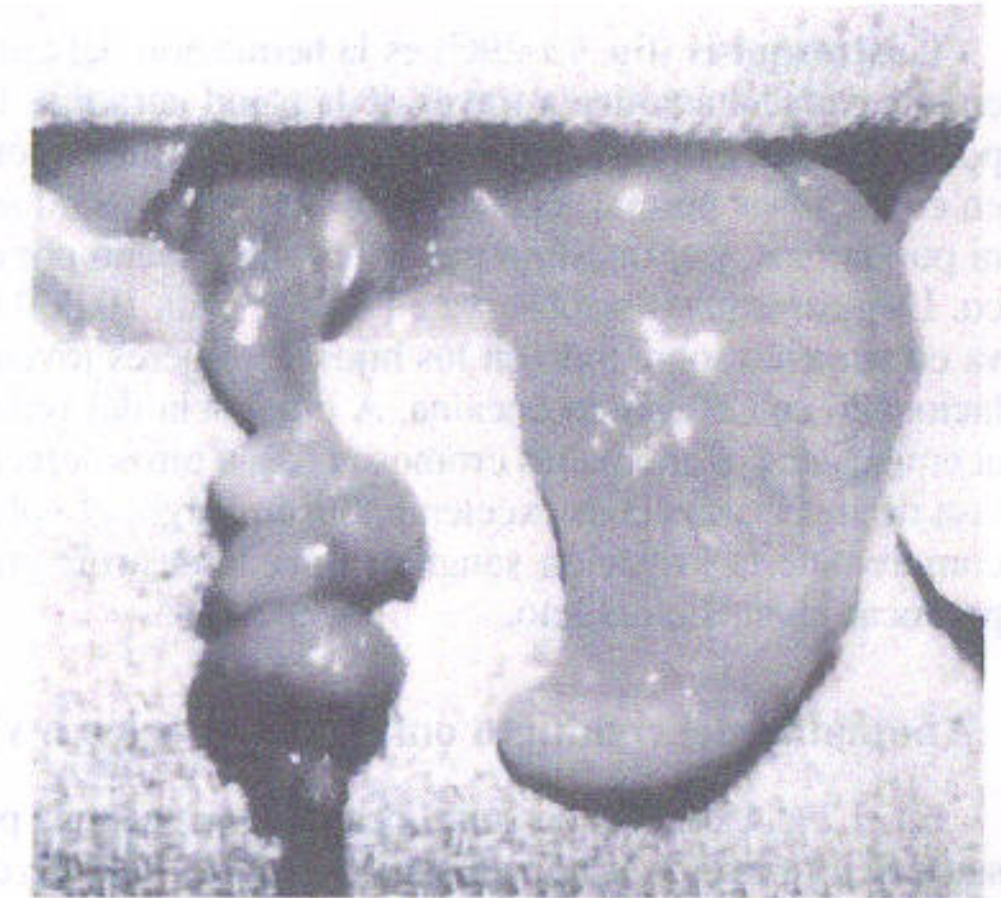
(fig. 13-17). Sin embargo, a partir de la porción distal del duodeno y en sentido caudal, es muy probable que las estenosis y las atresias sean causadas por “accidentes” vasculares. Éstos pueden ser provocados por rotación anormal, vólvulo, gastrosquisis, onfalocele y otros factores. En consecuencia, se halla comprometida la irrigación sanguínea de una región del intestino y un segmento se necrosa, lo cual ocasiona el estrechamiento o la pérdida completa de esa región. En el 50% de los casos hay pérdida de una región del intestino mientras que en el 20% persiste un cordón fibroso (fig. 13-32A y B). En otro 20% hay estrechamiento y un delgado diafragma separa las partes mayor y menor del intestino (fig. 13-32C). Las estenosis y las atresias múltiples constituyen el 10% restante de estos defectos, con una frecuencia del 5% para cada uno de ellos (fig. 13-32D). La **atresia “en cáscara de manzana”** es un tipo especial de defecto que representa el 10% de las atresias; en este caso la atresia se halla localizada en la porción proximal del yeyuno y se aprecia un intestino corto, con la porción distal de la lesión enroscada alrededor de un resto mesentérico (fig. 13-33). Los niños que presentan este defecto tienen bajo peso al nacer y otras anomalías.

Intestino posterior

El intestino posterior da origen al tercio distal del colon transverso, el colon descendente, el sigmoide, el recto y la porción superior del conducto anal. El endodermo del intestino posterior forma asimismo el revestimiento interno de la vejiga y de la uretra (véase cap. 14).

La porción terminal del intestino posterior se continúa con la región de la cloaca, el primitivo **conducto anorrectal**; el alantoides se continúa con la porción anterior del **seno urogenital** primitivo (fig. 13-34A). La cloaca es una cavidad tapizada de endodermo que está

Fig. 13-33. Atresia en “cáscara de manzana”, que se produce en el yeyuno y representa el 10% de todas las atresias intestinales. La porción afectada del intestino se enrolla alrededor de un resto de mesenterio.



revestida en su límite ventral por ectodermo superficial. En la zona limítrofe entre endodermo y ectodermo se forma la **membrana cloacal** (fig. 13-34). Una capa de mesodermo, el **tabique uorrectal**, separa la región entre el alantoides y el intestino posterior. Este tabique deriva de la fusión del mesodermo que cubre el saco vitelino con el que rodea el alantoides (fig. 13-1 y 13-34). Como el embrión crece y continúa el plegamiento caudal, el extremo del tabique uorrectal se aproxima hasta ubicarse cercano a la membrana cloacal, aunque las dos estructuras nunca toman contacto (fig. 13-34B y D). Al final de la séptima semana la membrana cloacal se rompe, originando la abertura anal para el intestino posterior y un orificio ventral para el seno urogenital. Entre los dos orificios, el extremo del tabique uorrectal forma el cuerpo perineal (fig. 13-34C y E). En este momento, la proliferación del ectodermo cierra la región más caudal del canal anal. Durante la novena semana esta región se recanaliza. En consecuencia, la porción caudal del conducto anal es de origen ectodérmico y está irrigada por las **arterias rectales inferiores**, ramas de las **arterias pudendas internas**. La porción craneal del canal anal se origina en el endodermo y es vascularizada por la **arteria rectal superior**, una continuación de la **arteria mesentérica inferior**, la arteria del intestino posterior. La unión entre las porciones endodérmica y ectodérmica del canal anal está representada por la **línea pectínea**, que se encuentra inmediatamente debajo de las columnas anales. A nivel de esta línea el epitelio cilíndrico se transforma en pavimentoso estratificado.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Anomalías del intestino posterior

Las **atresias y fístulas rectoanales**, que se producen en uno de cada 5.000 nacidos vivos, son provocadas por anomalías en la formación de la cloaca. Debido a esto, si la porción posterior de la cloaca es demasiado pequeña y en consecuencia la membrana posterior de la cloaca es corta, el orificio del intestino posterior se desplaza hacia delante.

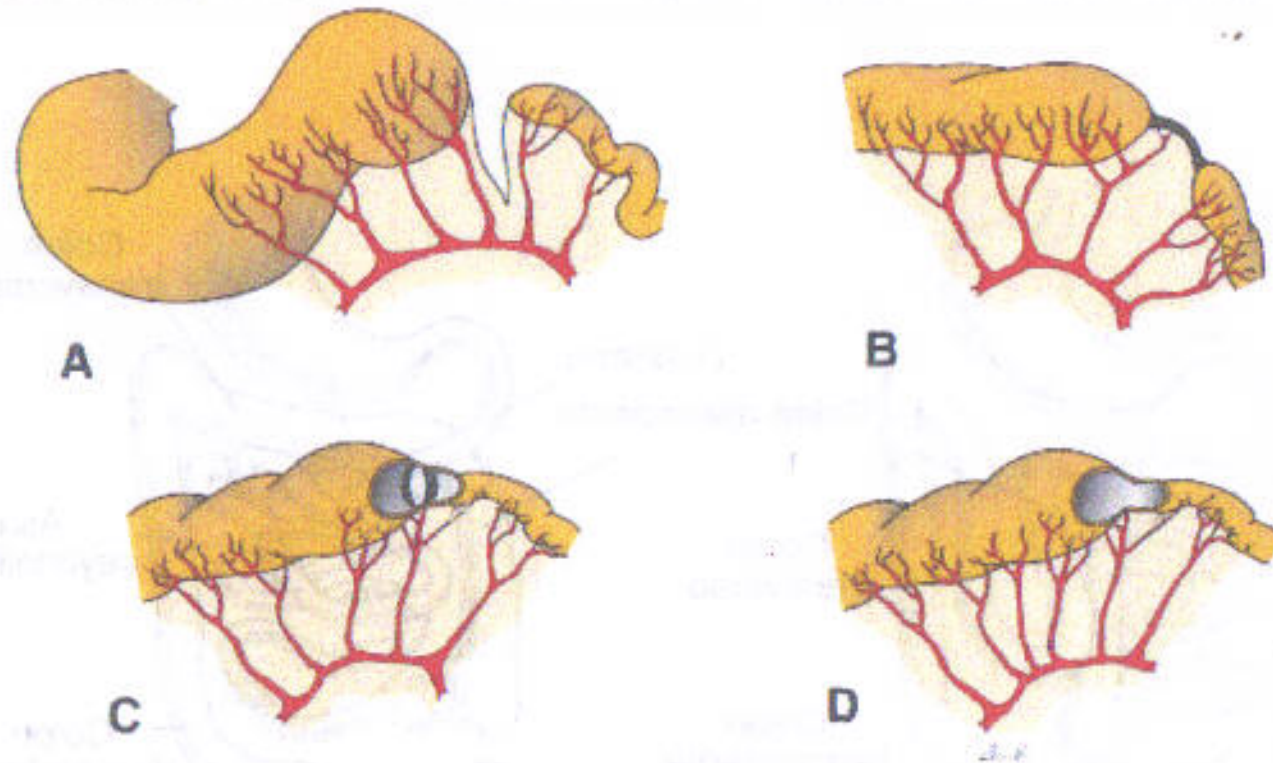


Fig. 13-32. Atresias y estenosis intestinales más frecuentes. **A.** La más común, que se presenta en el 50% de los casos. **B y C.** Dos tipos que tienen una incidencia del 20%, cada uno. **D.** Forma que se produce en el 5% de los casos. La mayor parte de estas anomalías son causadas por accidentes vasculares, excepto las que se localizan en la porción superior del duodeno, que también pueden ser ocasionadas por falta de recanalización. Las atresias (**A, B y C**) representan el 95% de los casos totales y las estenosis (**D**) solamente el 5%.

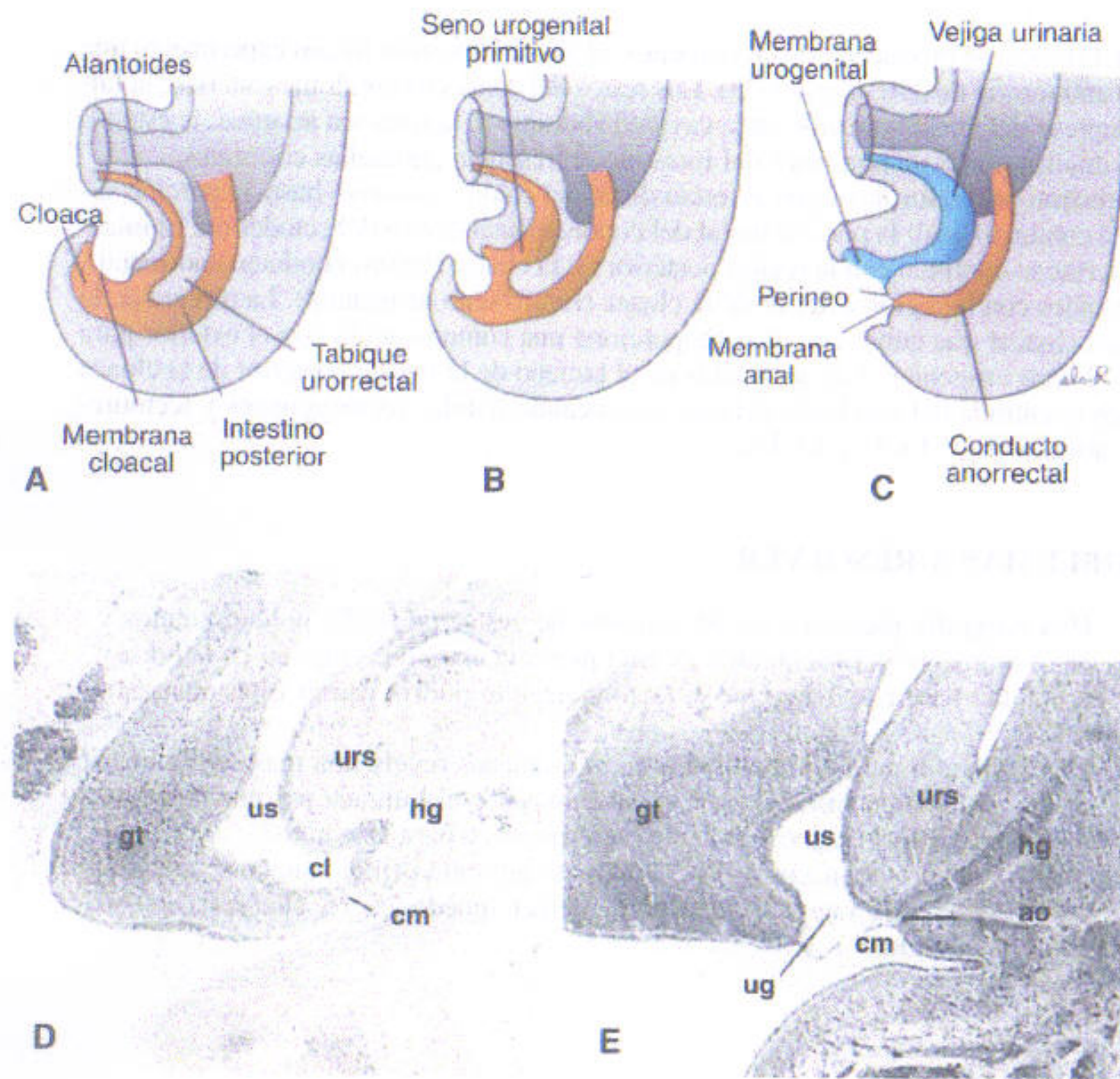


Fig. 13-34. Región de la cloaca en embriones en etapas sucesivas de desarrollo. **A.** El intestino posterior se continúa con la porción posterior de la cloaca, el futuro conducto anorrectal; el alantoides se continúa con la porción anterior, el futuro seno urogenital. El tabique uorrectal se forma por la fusión del mesodermo que cubre el alantoides y el saco vitelino (fig. 13-1D). La membrana cloacal, que forma el límite ventral de la cloaca, está compuesta por ectodermo y endodermo. **B.** Como continúa el plegamiento caudal del embrión, el tabique uorrectal se desplaza hasta acercarse a la membrana cloacal, sin embargo éste nunca contacta con esta estructura. **C.** El alargamiento del tubérculo genital empuja a la porción urogenital de la cloaca hacia adelante; la ruptura de la membrana cloacal produce un orificio para el intestino posterior y uno para el seno urogenital. El extremo del tabique uorrectal forma el cuerpo perineal. **D.** Corte histológico a través de la región cloacal de un embrión humano de 6 semanas similar al representado en **B.** La cloaca (*cl*) tiene una región posterior más pequeña en el orificio del intestino posterior (*hg*) y una región anterior más grande, el seno urogenital (*us*). El tabique uorrectal (*urs*) divide parcialmente las dos regiones, y la membrana cloacal (*cm*) forma un borde a nivel caudal limitando la cavidad cloacal; *gt*, tubérculo genital. **E.** Corte histológico a través de la región cloacal de un embrión humano de 7 semanas similar al de **C.** El tabique uorrectal (*urs*) se ubica cerca de la membrana cloacal (*cm*), que está comenzando a romperse, dejando el conducto anal abierto (*ao*) para el intestino posterior (*hg*) y un orificio separado para el seno urogenital (*us*). El extremo del tabique uorrectal formará el cuerpo perineal. El crecimiento del tubérculo genital (*gt*) cambiará la forma del seno urogenital, que puede eventualmente ser cerrado por fusión de los pliegues uretrales en el varón. En la mujer el orificio permanecerá como el vestíbulo de la vagina y la uretra (véase cap. 14).

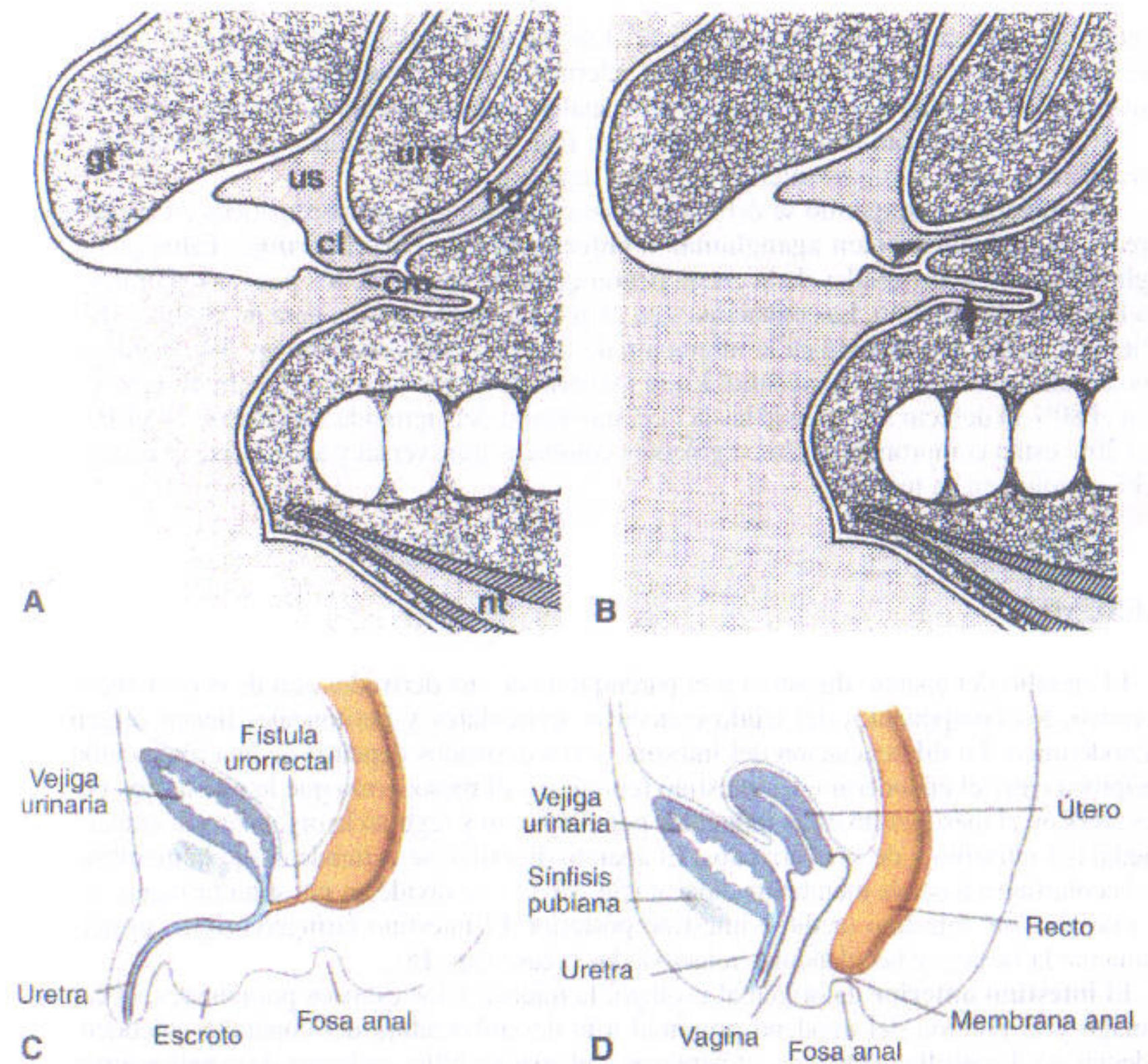


Fig. 13-35. **A.** Desarrollo normal de la región de la cloaca a las 7 semanas. La porción anterior de la cloaca (*cl*) forma el seno urogenital (*us*); la porción posterior se continúa con el intestino posterior (*hg*). La membrana cloacal (*cm*) cierra la cloaca y se extiende posteriormente cerca del extremo del intestino posterior. *Urs*, tabique uorrectal; *nt*, tubo neural; *gt*, tubérculo genital. **B.** La región cloacal de un embrión de 7 semanas muestra una disminución del tamaño de la región posterior de la cloaca y un acortamiento de la membrana cloacal (flecha). De este modo tal que un defecto causa una posición ectópica del orificio anal en el seno urogenital (puntas de flecha) y una fístula uorrectal baja. **C.** Fístula uorrectal alta, originada por una significativa disminución en el tamaño de la porción posterior de la cloaca y de la membrana cloacal que desplazan el orificio del intestino posterior hacia adelante. **D.** Ano imperforado. El conducto anal no se recanaliza, dejando un diafragma entre las porciones superior e inferior de ese conducto.

Si el defecto en la cloaca es pequeño, el desplazamiento es mínimo, causando una apertura baja del intestino posterior en la vagina o uretra (fig. 13-35A y B). Si la región posterior de la cloaca es muy pequeña, la localización del orificio del intestino posterior tiene un mayor desplazamiento anterior con una localización mas alta (fig. 13-35C). Por esta razón, las atresias y fístulas rectoanales se deben a la posición ectópica del orificio

anal y no a defectos en el tabique uorrectal. Las lesiones bajas son dos veces más comunes que las altas, mientras que la variedad intermedia es la menos común. Aproximadamente el 50% de los niños con atresias rectoanales presenta otros defectos congénitos.

El **ano imperforado** no tiene orificio anal. Este defecto se produce por una falta de recanalización de la región inferior del canal anal (fig. 13-35D).

El **megacolon congénito** se debe a la ausencia de ganglios parasimpáticos en la pared intestinal (**megacolon aganglionar** o **enfermedad de Hirschsprung**). Estos ganglios derivan de las células de la cresta neural que emigran desde los pliegues neurales a la pared del intestino. Las mutaciones en el gen *RET* que codifica para un receptor de tirosina cinasa involucrado en la migración de la cresta neural (véase cap. 19), pueden ocasionar un megacolon congénito. En la mayoría de los casos está afectado el recto y en el 80% el defecto se extiende hasta el punto medio del sigmoide. Solamente en el 10 al 20% están comprometidos los segmentos colónicos transversal y ascendente, y en un 3% el colon en su totalidad.

RESUMEN

El epitelio del aparato digestivo y el parénquima de sus derivados son de origen endodérmico; los componentes del tejido conectivo, musculares y peritoneales, tienen origen mesodérmico. La diferenciación del intestino y sus derivados depende de una interacción recíproca entre el endodermo del intestino (epitelio) y el mesodermo que lo rodea. Los genes *HOX* en el mesodermo están inducidos por el epitelio y regulan la organización craneocaudal del intestino y de sus derivados. El aparato digestivo se extiende desde la membrana bucofaríngea hasta la membrana cloacal (fig. 13-1) y se divide en intestino faríngeo, intestino anterior, intestino medio e intestino posterior. El intestino faríngeo origina principalmente la faringe y las glándulas relacionadas (véase cap. 15).

El **intestino anterior** da origen al esófago, la tráquea y los esbozos pulmonares, el estómago y la porción del duodeno proximal a la desembocadura del conducto colédoco. Además, se desarrollan el hígado, el páncreas y el aparato biliar en forma de evaginaciones del epitelio endodérmico de la porción superior del duodeno (fig. 13-14). Dado que la parte superior del intestino anterior queda dividida por un tabique (tabique traqueo-esofágico) en el esófago por detrás, y la tráquea y los esbozos pulmonares por delante, la desviación de este tabique puede ocasionar comunicaciones anormales entre la tráquea y el esófago. Los cordones hepáticos epiteliales y el sistema biliar se desarrollan en el septum transversum (fig. 13-14) y se diferencian en parénquima. Las células hematopoyéticas (que se encuentran en el hígado en cantidad considerable antes del nacimiento), las células de Kupfer y las del tejido conectivo son de origen mesodérmico. El páncreas se desarrolla a partir de un esbozo ventral y otro dorsal, los cuales en etapa ulterior se fusionan para formar el páncreas definitivo (figs. 13-19 y 13-20). En ocasiones ambas partes rodean al duodeno (páncreas anular) provocando la constricción del intestino (fig. 13-21).

El **intestino medio** forma el asa intestinal primitiva (fig. 13-22) y da origen al duodeno distalmente a la desembocadura del conducto colédoco hasta la unión de los dos tercios proximales del colon transversal con el tercio distal. En su vértice, el asa primitiva mantiene transitoriamente una comunicación amplia con el saco vitelino por medio del conducto onfalomesentérico o pedículo del saco vitelino. Durante la sexta semana de desarrollo, el asa experimenta un crecimiento tan rápido que sobresale en el cordón umbilical (hernia fisiológica) (fig. 13-24). Durante la décima semana vuelve a introducirse en la cavidad ab-

dominal. En tanto se producen estos fenómenos, el asa del intestino medio experimenta una rotación antihoraria de 270° (fig. 13-23). Los restos del conducto onfalomesentérico, la falta de reingreso del intestino medio en la cavidad abdominal, la rotación anormal, la estenosis y las duplicaciones de porciones del intestino representan anomalías corrientes.

El **intestino posterior** da origen al tercio distal del colon transversal hasta la porción superior del conducto anal; la porción distal del conducto anal deriva del ectodermo. El intestino posterior se continúa con la región posterior de la cloaca (futuro conducto anorrectal), y el alantoides con la región anterior de la cloaca (futuro seno urogenital). La ruptura de la membrana cloacal que cubre esta área proporciona una comunicación con el exterior para el ano y el seno urogenital. Las anomalías en el tamaño de la región posterior de la cloaca desplazan la entrada del ano hacia delante, provocando fístulas rectovaginales y rectouretrales, y atresias (figs. 13-34 y 13-35).

PROBLEMAS A RESOLVER

1. Una ecografía prenatal a las 36 semanas de gestación revela polihidramnios y en el momento del nacimiento el niño presenta exceso de líquido en la boca y dificultad para respirar. ¿Qué defecto congénito podría causar estas alteraciones?
2. Una ecografía del feto obtenida a las 20 semanas revela una masa en la línea media que aparentemente contiene intestinos y está limitada por una membrana. ¿Cuál sería el diagnóstico y cuál el pronóstico para este niño?
3. En el momento del nacimiento una niña no presenta orificio anal y se encuentra meconio en la vagina. ¿Qué tipo de defecto puede tener y cuál sería su origen embriológico?

Lecturas sugeridas

- Brassett C, Ellis H: Transposition of the viscera. *Clin Anat* 4:139, 1991.
- Galloway J: A handle on handedness. *Nature (Lond)* 346:223, 1990.
- Kluth D, Hillen M, Lambrecht W: The principles of normal and abnormal hindgut development. *J Pediatr Surg* 30:1143, 1995.
- Nievelstein RAJ, Van der Werf JFA, Verbeek FJ, Vermeij-Keers C: Normal and abnormal development of the anorectum in human embryos. *Teratology* 57:70, 1998.
- Severn CB: A morphological study of the development of the human liver: 1. Development of the hepatic diverticulum. *Am J Anat* 131:133, 1971.
- Severn CB: A morphological study of the development of the human liver: 2. Establishment of liver parenchyma, extrahepatic ducts, and associated venous channels. *Am J Anat* 133:85, 1972.
- Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM (eds): *Human Malformations and Related Anomalies*. New York, Oxford University Press, 1993.
- Torfs C, Curry C, Roeper P: Gastroschisis. *J Pediatr* 116:1, 1990.
- Vellguth S, van Gaudecker B, Muller-Hermelink HK: The development of the human spleen. *Cell Tissue Res* 242:579, 1985.
- Yokoh Y: Differentiation of the dorsal mesentery in man. *Acta Anat* 76:56, 1970.

14 Aparato urogenital

Desde el punto de vista funcional, el aparato urogenital puede dividirse en dos componentes por completo diferentes: a) el **aparato urinario** y b) el **aparato genital**. Desde el punto de vista embriológico y anatómico, sin embargo, ambos aparatos guardan íntima relación. Los dos provienen de un pliegue mesodérmico común (**mesodermo intermedio**) situado a lo largo de la pared posterior de la cavidad abdominal, y los conductos excretores de los dos sistemas desembocan en un período inicial en una cavidad común, la cloaca.

Aparato urinario

SISTEMAS RENALES

Durante la vida intrauterina se forman tres sistemas renales ligeramente superpuestos, que en secuencia de craneal a caudal son: el **pronefros**, el **mesonefros** y el **metanefros**. El primero de estos sistemas es rudimentario y no funciona; el segundo puede funcionar durante un breve tiempo al comienzo del período fetal, y el tercero forma el riñón definitivo.

Pronefros

Al comienzo de la cuarta semana, en el embrión humano el pronefros está representado por 7 a 10 grupos celulares macizos, dispuestos en la región cervical (figs. 14-1 y 14-2). Los primeros grupos forman unidades vestigiales excretoras, los nefrotomas que experimentan regresión antes de que se originen los más caudales, y hacia el final de la cuarta semana desaparece todo indicio del sistema pronefrico.

Mesonefros

El mesonefros y los conductos mesonéfricos derivan del mesodermo intermedio de los segmentos torácicos superiores a lumbares superiores (L3) (fig. 14-2). Durante la regresión del sistema pronefrico a comienzos de la cuarta semana de desarrollo, aparecen los primeros túbulos excretores del mesonefros. Éstos se alargan rápidamente, forman un asa en S y adquieren un ovillo de capilares que forman el glomérulo en el extremo medial (fig. 14-3A). Los túbulos forman, alrededor de los glomérulos, la **cápsula de Bowman** y estas estructuras en conjunto constituyen un **corpúsculo renal**. En el extremo opuesto el túbulo desemboca en el conducto colector longitudinal, denominado **conducto mesonéfrico** o **de Wolff** (figs. 14-2 y 14-3).

Hacia la mitad del segundo mes de desarrollo el mesonefros forma un órgano ovoide voluminoso a cada lado de la línea media (fig. 14-3). Dado que la gónada en desarrollo está

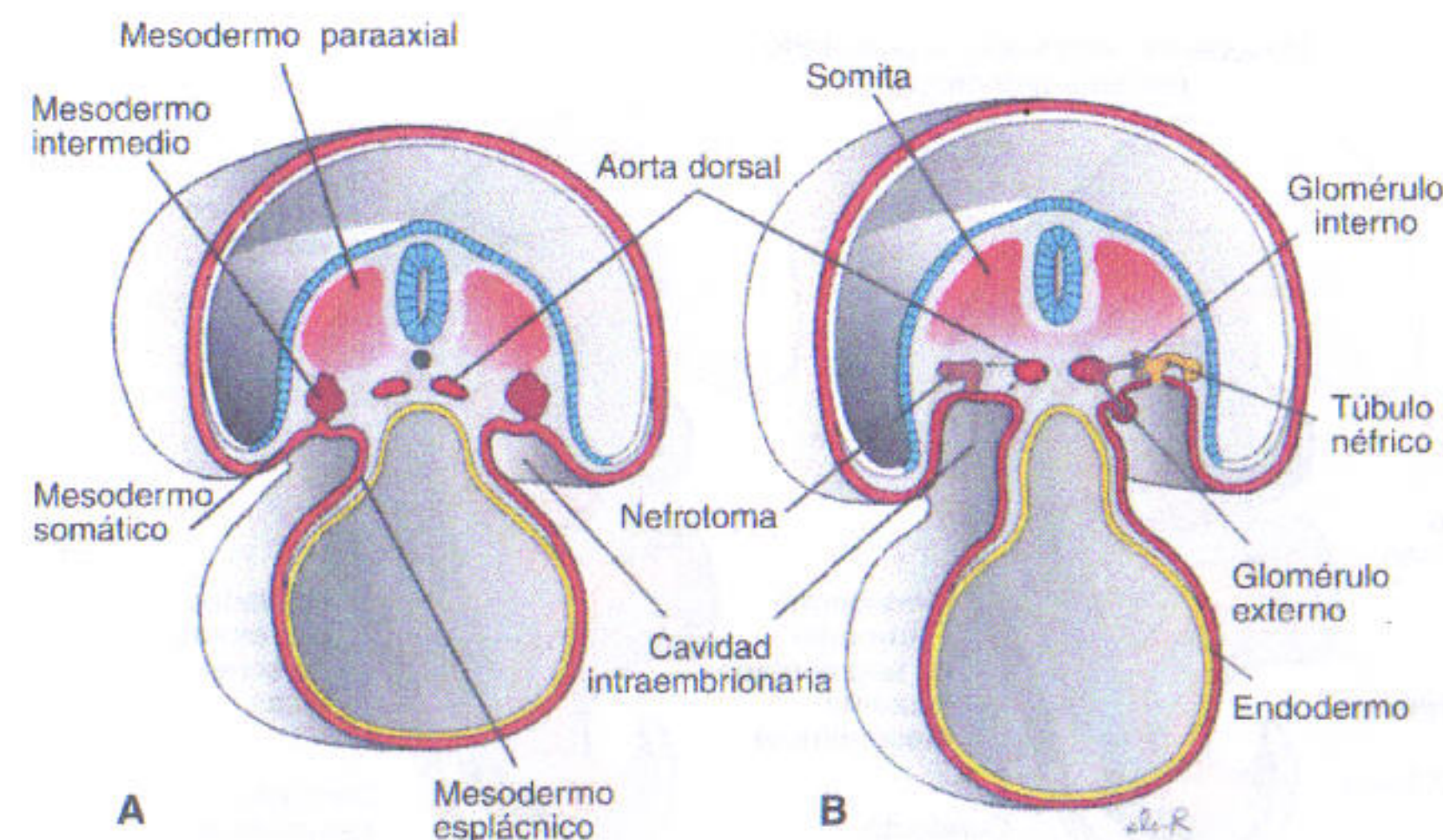


Fig. 14-1. Cortes transversales de embriones en diversas etapas de desarrollo que muestran la formación del túbulo néfrico. **A.** A los 21 días. **B.** A los 25 días. Obsérvense la formación de los glomérulos externos e internos y la comunicación entre la cavidad intraembrionaria y el túbulo néfrico.

situada en el lado interno del mesonefros, el relieve producido por ambos órganos se denomina **cresta urogenital** (fig. 14-3). Mientras los túbulos caudales están aún en diferenciación, los túbulos y glomérulos craneales muestran cambios degenerativos y hacia el final del segundo mes la mayor parte ha desaparecido. Sin embargo, en el varón persisten algunos túbulos caudales y el conducto mesonéfrico, que participan en la formación del aparato genital, pero en la mujer desaparecen por completo (véase "Aparato genital").

Metanefros: el riñón definitivo

Durante la quinta semana de desarrollo aparece un tercer órgano urinario, el **metanefros** o **riñón definitivo**. Sus unidades excretoras se desarrollan a partir del **mesodermo metanéfrico** (fig. 14-4) de manera análoga a como lo hacen en el sistema mesonéfrico. Sin embargo, el desarrollo del sistema de conductos difiere de los otros sistemas renales.

Sistema colector

Los túbulos colectores del riñón definitivo se desarrollan a partir del **brote ureteral**, evaginación del conducto mesonéfrico próxima a su desembocadura en la cloaca (fig. 14-4). El brote se introduce en el tejido metanéfrico, el cual forma una caperuza moldeada sobre su extremo distal (fig. 14-4). Ulteriormente el esbozo se dilata formando la **pelvis renal** primitiva y se divide en una porción craneal y otra caudal, los futuros **cállices mayores** (fig. 14-5 A y B).

Cada cáliz, al introducirse en el tejido metanéfrico, forma dos nuevos brotes, los cuales siguen subdividiéndose hasta constituir 12 generaciones de túbulos, o más (fig. 14-5). Mientras que en la periferia se producen más túbulos hasta el final del quinto mes, los tú-

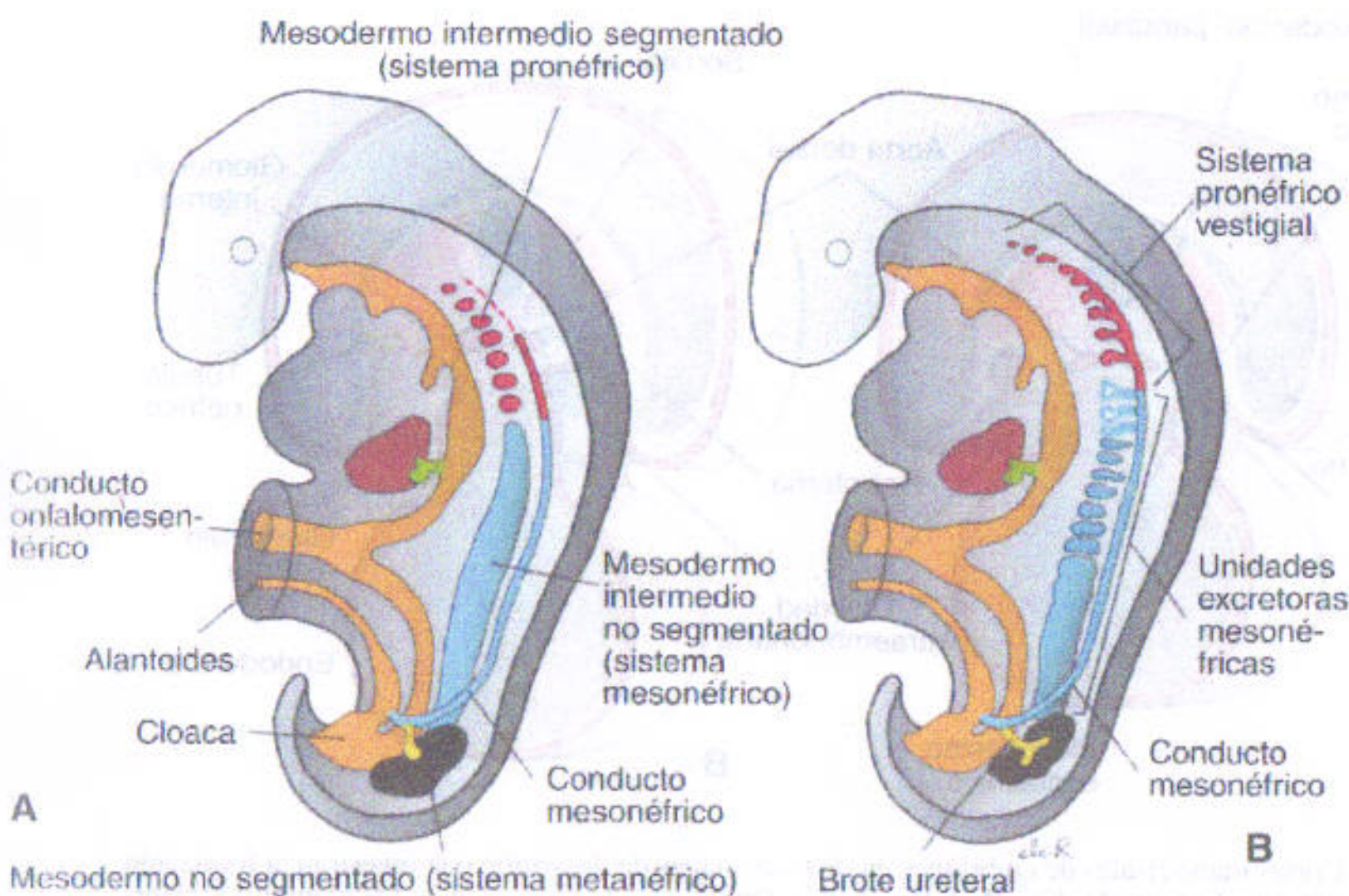


Fig. 14-2. A. Relación del mesodermo intermedio de los sistemas pronéfrico, mesonéfrico y metanéfrico. En las regiones cervical y torácica superior el mesodermo intermedio está segmentado; en las zonas torácica inferior, lumbar y sacra forma una masa maciza y no segmentada de tejido, el cordón nefrónico. Obsérvese el conducto colector longitudinal, formado en etapa inicial por el pronefros y después por el mesonefros. B. Túbulos excretores de los sistemas pronéfrico y mesonéfrico en un embrión de 5 semanas.

tubos de segundo orden crecen e incorporan a los de la tercera y cuarta generación, formando los **cálices menores** de la pelvis renal. Al continuar el desarrollo, los túbulos colectores de la quinta generación y de las sucesivas se alargan considerablemente y convergen en el cáliz menor, formando la **pirámide renal** (fig. 14-5D). En consecuencia, **el brote ureteral origina el uréter, la pelvis renal, los cálices mayores y menores y de uno a tres millones de túbulos colectores, aproximadamente.**

Sistema excretor. Cada túbulo colector neoformado está cubierto en el extremo distal por la llamada **caperuza de tejido metanéfrico** (fig. 14-6A). Por influencia inductora del túbulo, las células del tejido de la caperuza forman pequeñas vesículas, las **vesículas renales**, las cuales a su vez originan túbulos más pequeños con forma de S (fig. 14-6B y C). Los capilares crecen dentro de una concavidad en uno de los extremos de la S y se diferencian en **glomérulos**. Estos túbulos, junto con los ovillos capilares llamados glomérulos, forman las **nefronas** o **unidades excretoras**. El extremo proximal de cada nefrona constituye la **cápsula de Bowman**, en cuya profunda concavidad está incluido el glomérulo (fig. 14-6C y D). El extremo distal desemboca en uno de los túbulos colectores, estableciendo así un pasaje desde la cápsula de Bowman a la unidad colectora. El alargamiento continuo del túbulo excretor da como resultado la formación del **túbulo contorneado proximal, el asa de Henle y el túbulo contorneado distal** (fig. 14-6E y F). En consecuencia, el riñón tiene dos orígenes diferentes en su desarrollo: a) el mesodermo metanéfrico, que proporciona las unidades excretoras, y b) el brote ureteral que da origen al sistema colector.

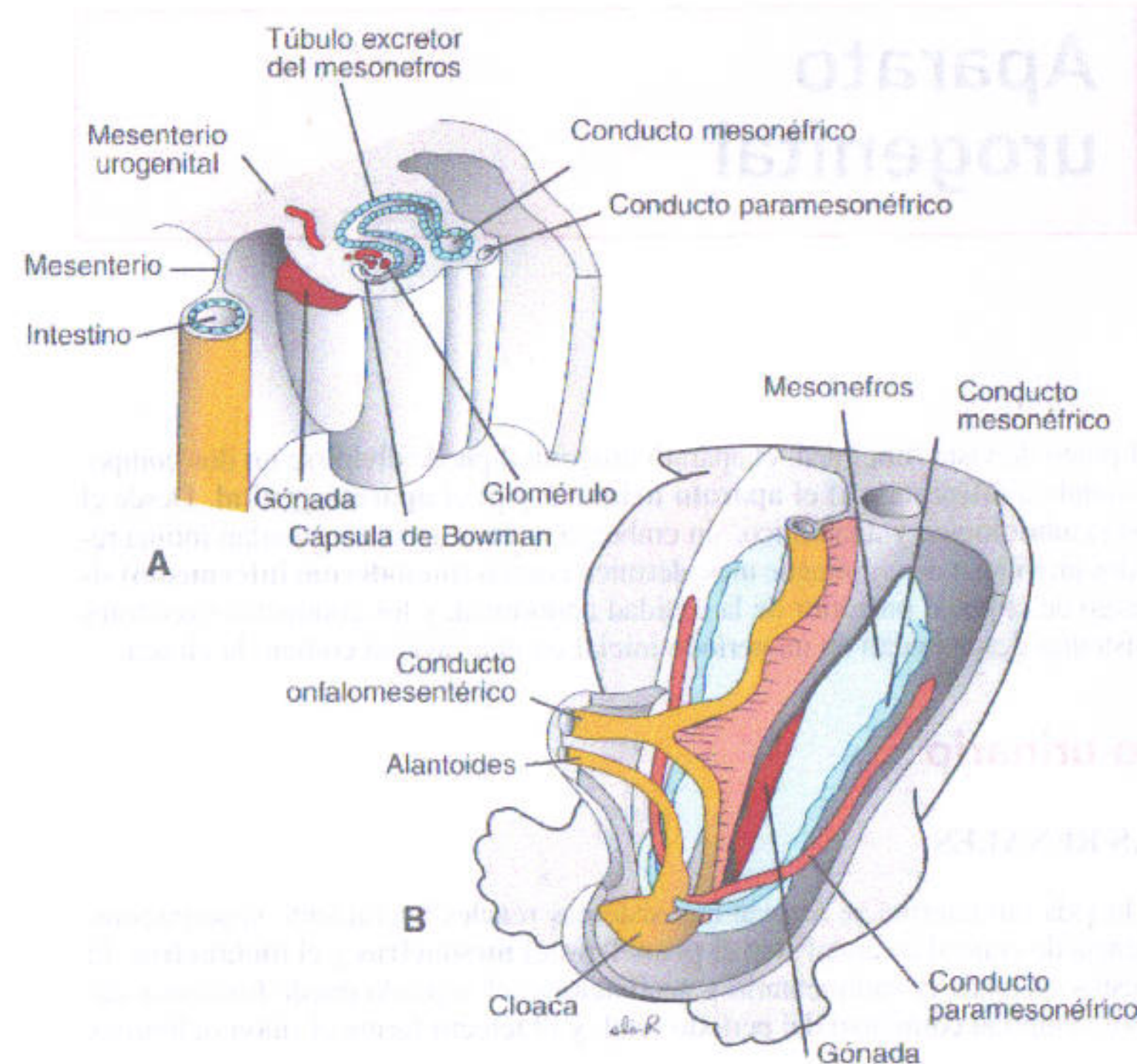


Fig. 14-3. A. Corte transversal a través de la cresta urogenital en la región torácica inferior de un embrión de cinco semanas, donde se muestra la formación de un túbulo excretor del sistema mesonéfrico. Advértase la aparición de la cápsula de Bowman y del pliegue o cresta gonadal. El mesonefros y la gónada están unidos a la pared abdominal posterior por un mesenterio urogenital ancho. B. Relación de la gónada con el mesonefros. Obsérvese el volumen del mesonefros. El conducto mesonéfrico (de Wolff) se dispone por el lado externo del mesonefros. C. Micrografía electrónica de barrido de un embrión de ratón, que muestra la cresta genital (flecha) y el conducto mesonéfrico (puntas de flecha). K, riñones.

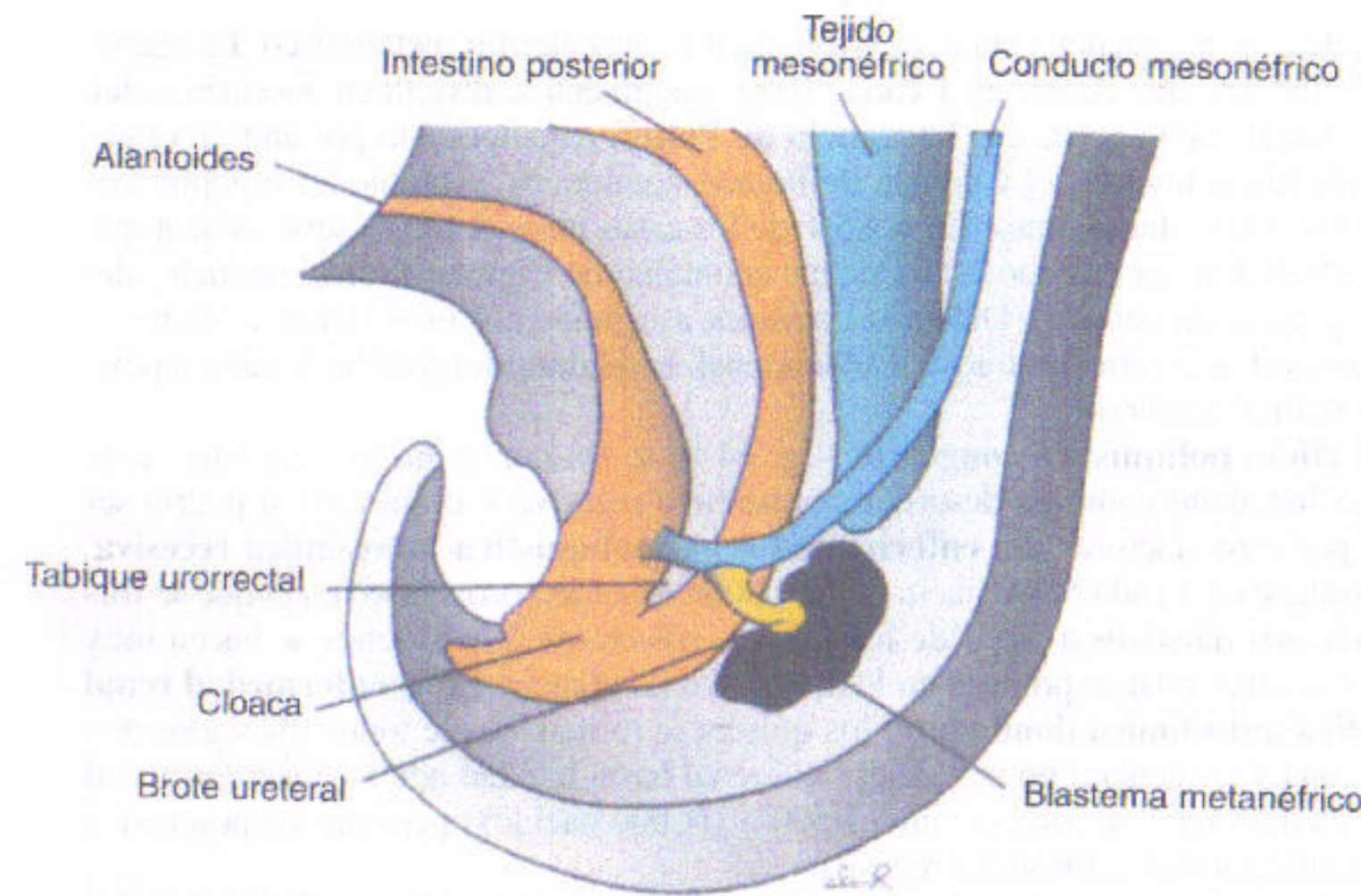


Fig. 14-4. Relación del intestino posterior con la cloaca al final de la quinta semana. El brote ureteral se introduce en el mesodermo metanéfrico (blastema).

Las nefronas se forman hasta el nacimiento, momento en el que hay un millón, aproximadamente, en cada riñón. La producción de orina se inicia temprano en la gestación, poco después de la diferenciación de los capilares glomerulares, que comienzan a formarse hacia la décima semana. En el momento del nacimiento, los riñones tienen un aspecto lobulado pero, durante la infancia, la lobulación desaparece como consecuencia del ulterior crecimiento de las nefronas, a pesar de que el número de éstas no aumenta.

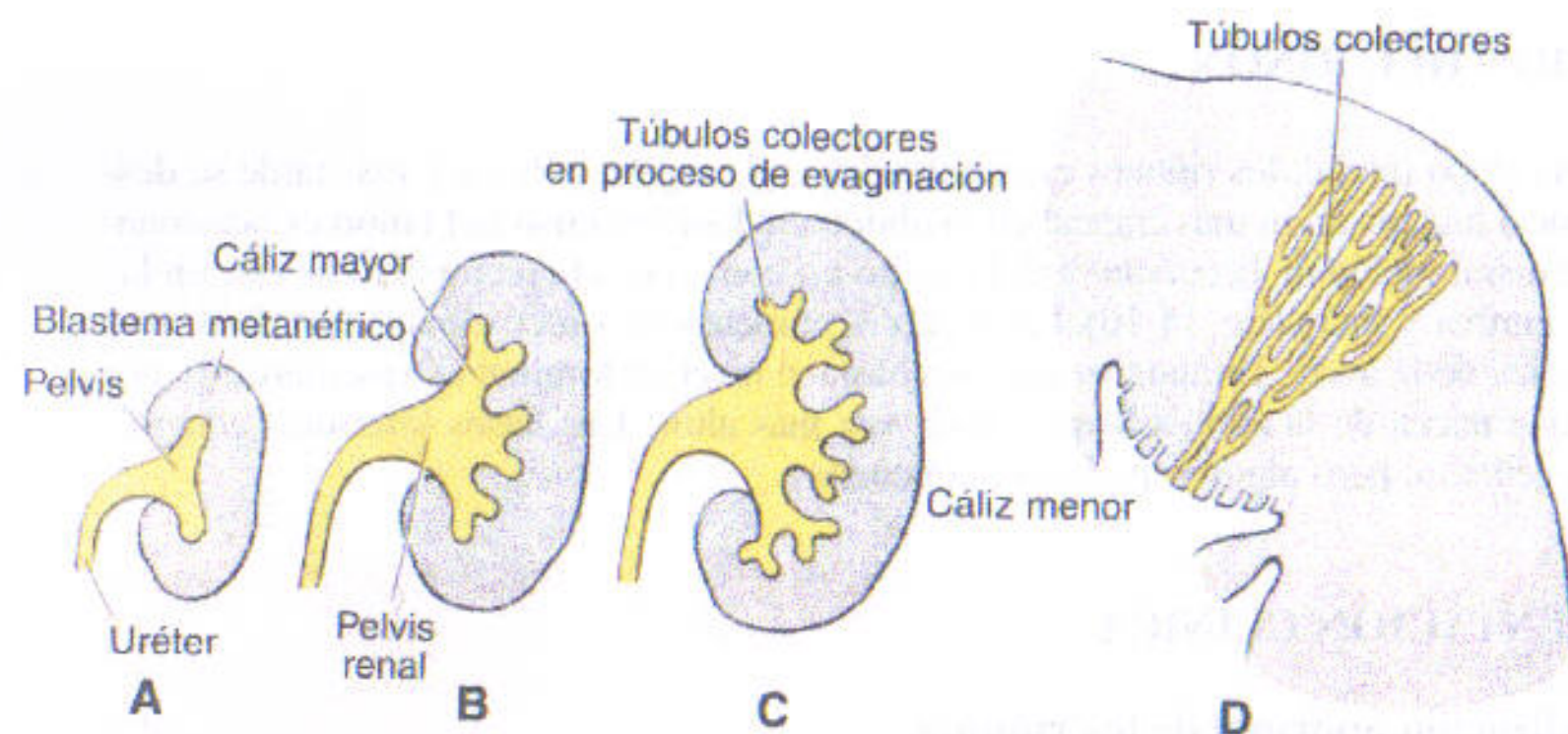


Fig. 14-5. Desarrollo de la pelvis renal, los cálices y los túbulos colectores del metanefros. A, B, C, D: Evolución de la pelvis renal y los cálices. D: Túbulos colectores en proceso de evaginación.

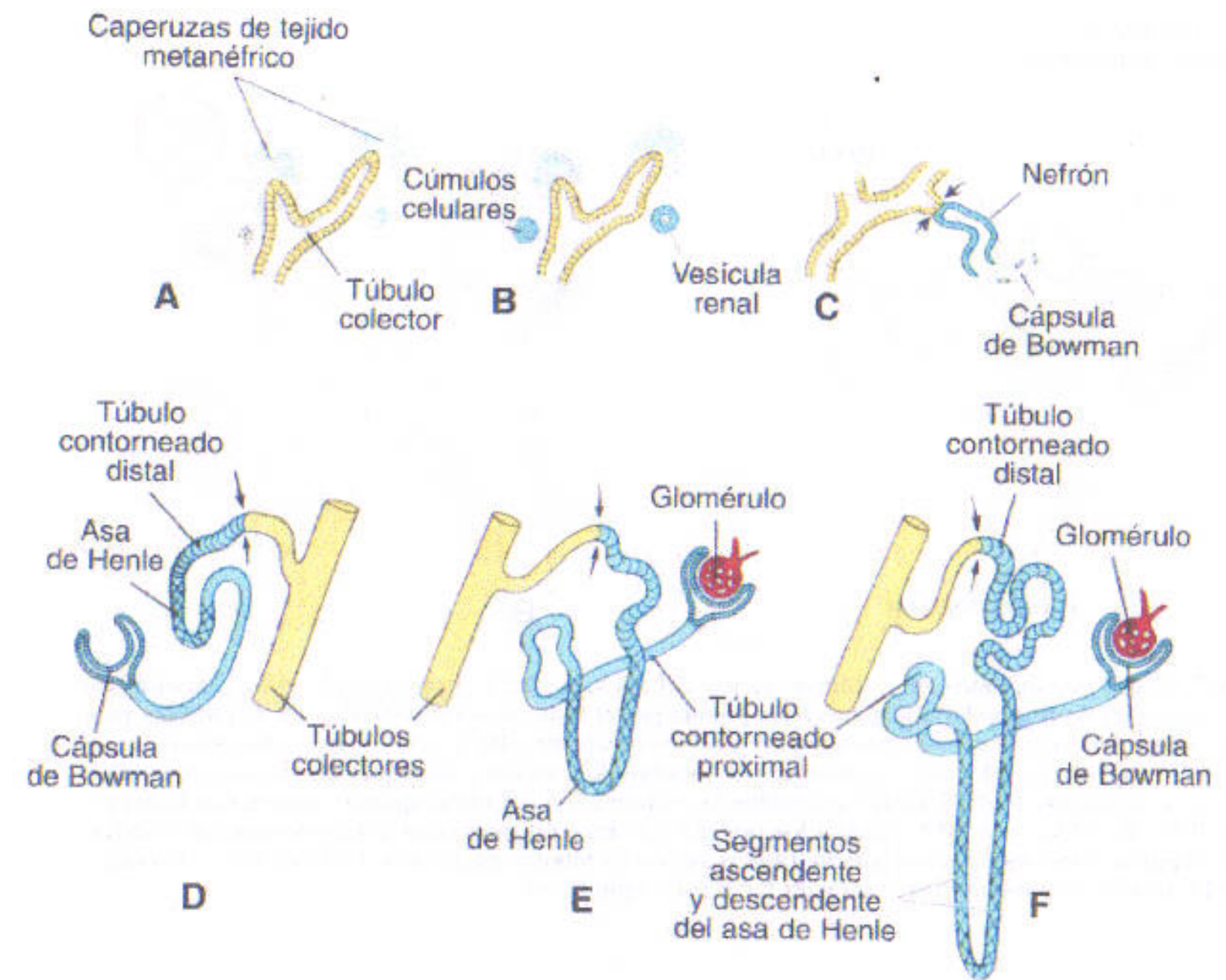


Fig. 14-6. Desarrollo de una unidad excretora metanéfrica. Las flechas indican el sitio donde la unidad excretora (azul) comunica libremente con el sistema colector (amarillo), lo cual permite que fluya orina desde el glomérulo hacia los túbulos colectores.

REGULACIÓN MOLECULAR DEL DESARROLLO DEL RIÑÓN

Como en la mayor parte de los órganos, la diferenciación del riñón involucra interacciones epitelio-mesenquimáticas. En este ejemplo, el epitelio del brote ureteral del mesonefros interactúa con el mesénquima del blastema metanéfrico (fig. 14-7). El mesénquima expresa *WT1*, un factor de transcripción que permite a este tejido ser competente para responder a la inducción por el brote ureteral. *WT1* también regula la producción de **factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF)** y **factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, o factor de dispersión)** por el mesénquima, y estos factores estimulan el crecimiento de los brotes ureterales (fig. 14-7A). Los **receptores de tirosina quinasa RET**, para GDNF, y **MET**, para HGF, son sintetizados por el epitelio de los brotes ureterales, estableciendo las vías de señales entre estos dos tejidos. A su vez, los brotes inducen al mesénquima vía **factor de crecimiento fibroblástico-2 (FGF-2)** y **proteína morfogenética del hueso-7 (BMP-7)** (fig. 14-7A). Ambos factores de crecimiento bloquean la apoptosis y estimulan la proliferación en el mesénquima metanéfrico mientras mantienen la producción de *WT1*. La transformación del mesénquima en un epitelio para la formación del nefrón está mediada también por los brotes ureterales, en parte a través de la modificación de la matriz extracelular. De este modo, la **fibronectina**, el **colágeno I** y el **colágeno III** son reemplazados con **laminina** y **colágeno tipo IV**, característico de una lámina basal epitelial (fig. 14-7B). Ade-

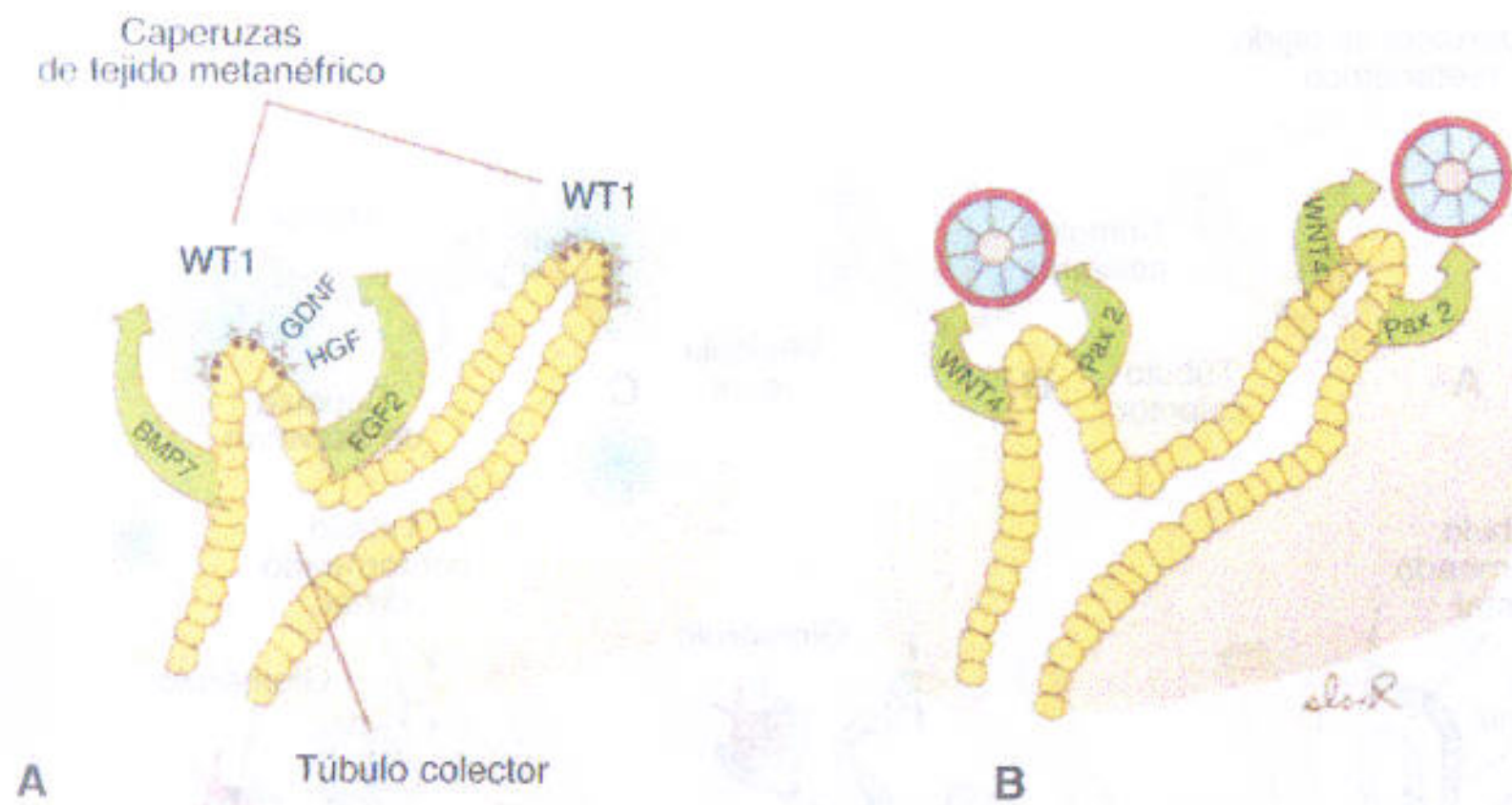


Fig. 14-7. Genes involucrados en la diferenciación del riñón. A. *WT1* expresado por el mesénquima, le permite a este tejido responder a la inducción ejercida por el brote ureteral. GDNF y HGF, también producidos por el mesénquima, interactúan a través de sus receptores, RET y MET, respectivamente, en el epitelio del esbozo ureteral, para estimular el crecimiento del esbozo y mantener las interacciones. Los factores de crecimiento FGF2 y BMP7 estimulan la proliferación del mesénquima y mantienen la expresión de *WT1*. B. *PAX2* y *WNT4*, producidos por el brote ureteral, provocan la transformación epitelial del mesénquima como preparación para la diferenciación en túbulos excretorios. La laminina y el colágeno tipo IV forman una membrana basal para las células epiteliales.

mas, se sintetizan moléculas de adhesión celular, **sindecan** y **E-cadherina**, que son esenciales para la transformación del mesénquima en un epitelio. Los genes reguladores *PAX2* y *WNT4* parecen estar involucrados en la conversión del mesénquima en un epitelio (fig. 14-7B).

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Anomalías y tumores renales

El **tumor de Wilms** es un cáncer de riñón que generalmente afecta a niños de alrededor de 5 años, pero también puede producirse en el feto. El tumor de Wilms se debe a mutaciones en el gen *WT1* sobre el cromosoma 11p13, y esto puede estar asociado con otras anomalías y síndromes. Por ejemplo, el **síndrome WAGR** se caracteriza por anidridia, hemihipertrofia y tumor de Wilms. Del mismo modo, el **síndrome de Denys-Drash** consiste en falla renal, pseudohermafroditismo y tumor de Wilms.

Las **displasias renales** y **agenesias** son un espectro de severas malformaciones que representan enfermedades primarias requiriendo diálisis y trasplante en los primeros años de vida. Un ejemplo de este grupo de anomalías es el **riñón displásico multiquístico** en el cual numerosos conductos están rodeados por células indiferenciadas. Los nefrones no pueden desarrollarse y el brote ureteral no se ramifica, de modo tal que nunca se forman los túbulos colectores. En algunos casos estos defectos provocan la involución de los riñones y la **agenesia renal**. Esta última también se puede producir si los

brotes ureterales no pueden contactar y/o inducir al mesodermo metanéfrico. La **agenesia renal bilateral**, que ocurre en 1 cada 10.000 nacimientos, resulta en ausencia renal. El recién nacido se presenta con **secuencia de Potter**, caracterizado por anuria, oligohidramnios (disminución del volumen de líquido amniótico), y pulmones hipoplásicos secundarios al oligohidramnios. En el 85% de los casos otros defectos severos acompañan esta condición, incluyendo la ausencia o anomalías de vagina y útero, conductos deferentes, y vesícula seminal. Defectos comunes asociados en otros sistemas incluyen anomalías cardíacas, atresias traqueal y duodenal, hendidura del paladar y labio leporino, y anomalías cerebrales.

En el **riñón poliquístico congénito** (fig. 14-8) se forman numerosos quistes. Éste podría ser heredado como un desorden autosómico recesivo o dominante o podría ser causado por otros factores. La **enfermedad renal poliquística autosómica recesiva**, que se produce en 1 cada 5.000 nacimientos, es un desorden progresivo en el que se forman conductos quísticos a partir de los túbulos colectores. Los riñones se hacen muy grandes y la falla renal se produce en la niñez o en la infancia. En la **enfermedad renal poliquística autosómica dominante**, los quistes se forman desde todos los segmentos de la nefrona y en general no provocan falla renal hasta la edad adulta. La enfermedad autosómica dominante es más común (1/500 a 1/1.000 nacidos) pero menos progresiva que en la enfermedad autosómica recesiva.

La duplicación del uréter es el resultado de la bifurcación temprana del brote ureteral (fig. 14-9). La bifurcación podría ser parcial o completa, y el tejido metanéfrico puede dividirse en dos partes, cada una de las cuales posee pelvis renal y uréter propios. Sin embargo, lo más frecuente es que las dos porciones presenten varios lóbulos comunes, como consecuencia de que se entremezclan los túbulos colectores. En casos poco frecuentes un uréter desemboca en la vejiga urinaria mientras que el otro es ectópico, y penetra en la vagina, la uretra o el vestíbulo (fig. 14-9C). Esta anomalía se explica por la formación de dos brotes ureterales. Uno de ellos suele tener posición normal, en tanto que el anormal se desplaza hacia abajo junto con el conducto mesonéfrico. Ésta es la causa de su desembocadura baja anormal en la vejiga urinaria, la uretra, la vagina o la región del epidídimo.

POSICIÓN DEL RIÑÓN

En una etapa inicial, los riñones están situados en la región pélvica y más tarde se desplazan hacia una posición más craneal en el abdomen. Este **ascenso del riñón** es ocasionado por la disminución de la curvatura del cuerpo así como por el crecimiento de éste en las regiones lumbar y sacra (fig. 14-10). En la pelvis, el metanefros recibe irrigación desde una rama pélvica de la aorta. Durante su ascenso hasta el nivel abdominal es vascularizado por arterias que nacen de la aorta a niveles cada vez más altos. Los vasos inferiores generalmente degeneran, pero algunos podrían mantenerse.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Localización anormal de los riñones

Durante su ascenso los riñones atraviesan la bifurcación formada por las arterias umbilicales, pero a veces uno de ellos no asciende, sino que permanece en la pelvis

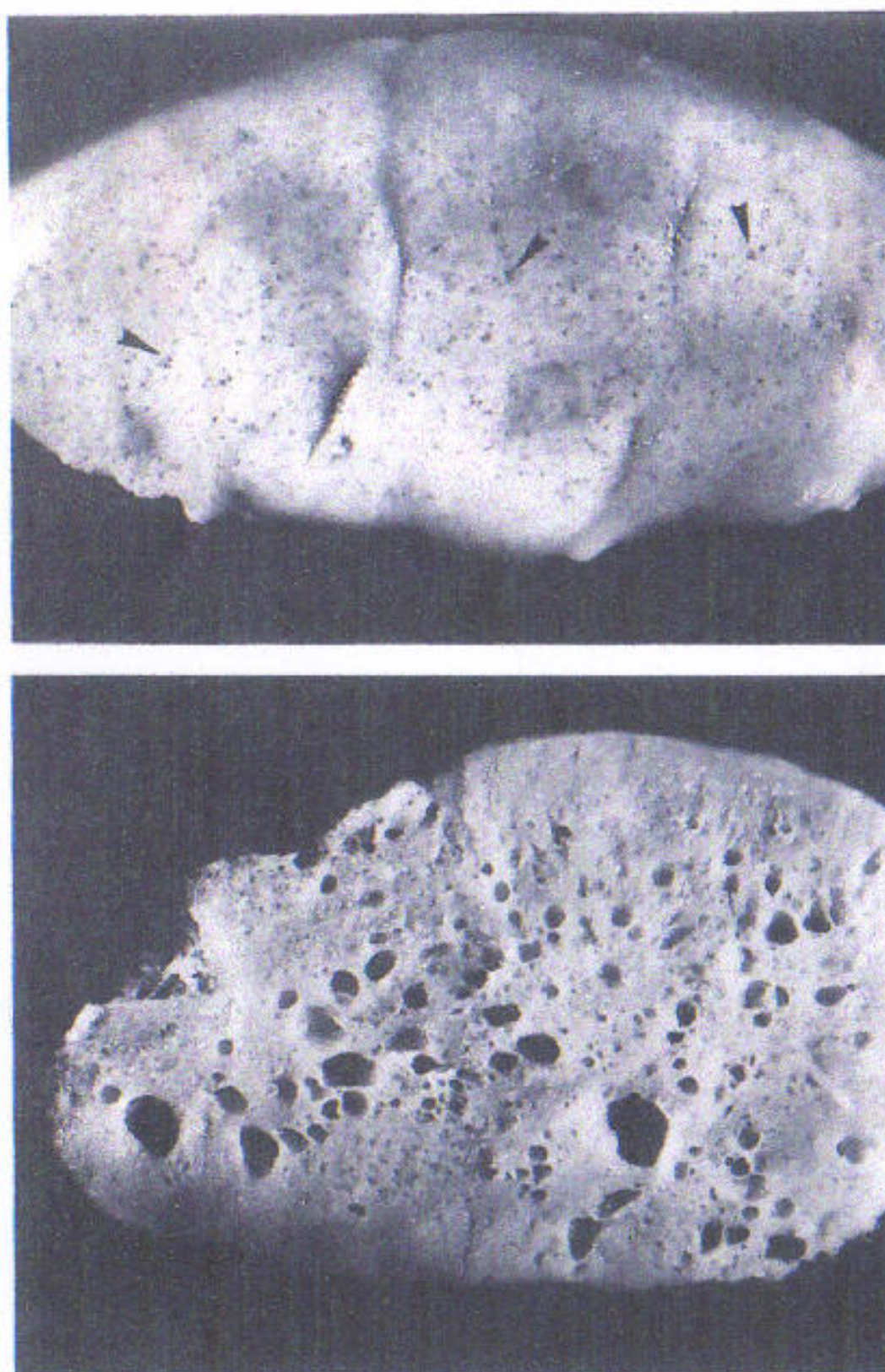


Fig. 14-8. A. Vista superficial de un riñón fetal con múltiples quistes (*puntas de flecha*) característicos de la enfermedad renal poliquística. B. Corte del riñón que se ve en A, donde se aprecian múltiples quistes.

cerca de la arteria ilíaca primitiva, y se denomina **riñón pélvico** (fig. 14-11A). A veces ambos riñones se sitúan muy juntos, de manera que al pasar por la bifurcación arterial sus polos inferiores se fusionan, formando un **riñón en herradura** (fig. 14-11B y C). Por lo común el riñón en herradura está situado a nivel de las vértebras lumbares inferiores, pues la raíz de la arteria mesentérica inferior impide su "ascenso" (fig. 14-11B). Los uréteres nacen en la cara anterior del riñón y pasan ventralmente al istmo en dirección caudal. El riñón en herradura es una anomalía bastante frecuente y se observa en una de cada 600 personas.

Las **arterias renales accesorias** son comunes y representan la persistencia de vasos embrionarios que se formaron durante el ascenso de los riñones. Por lo general estas arterias se originan en la aorta e ingresan en los polos superior e inferior de los riñones.

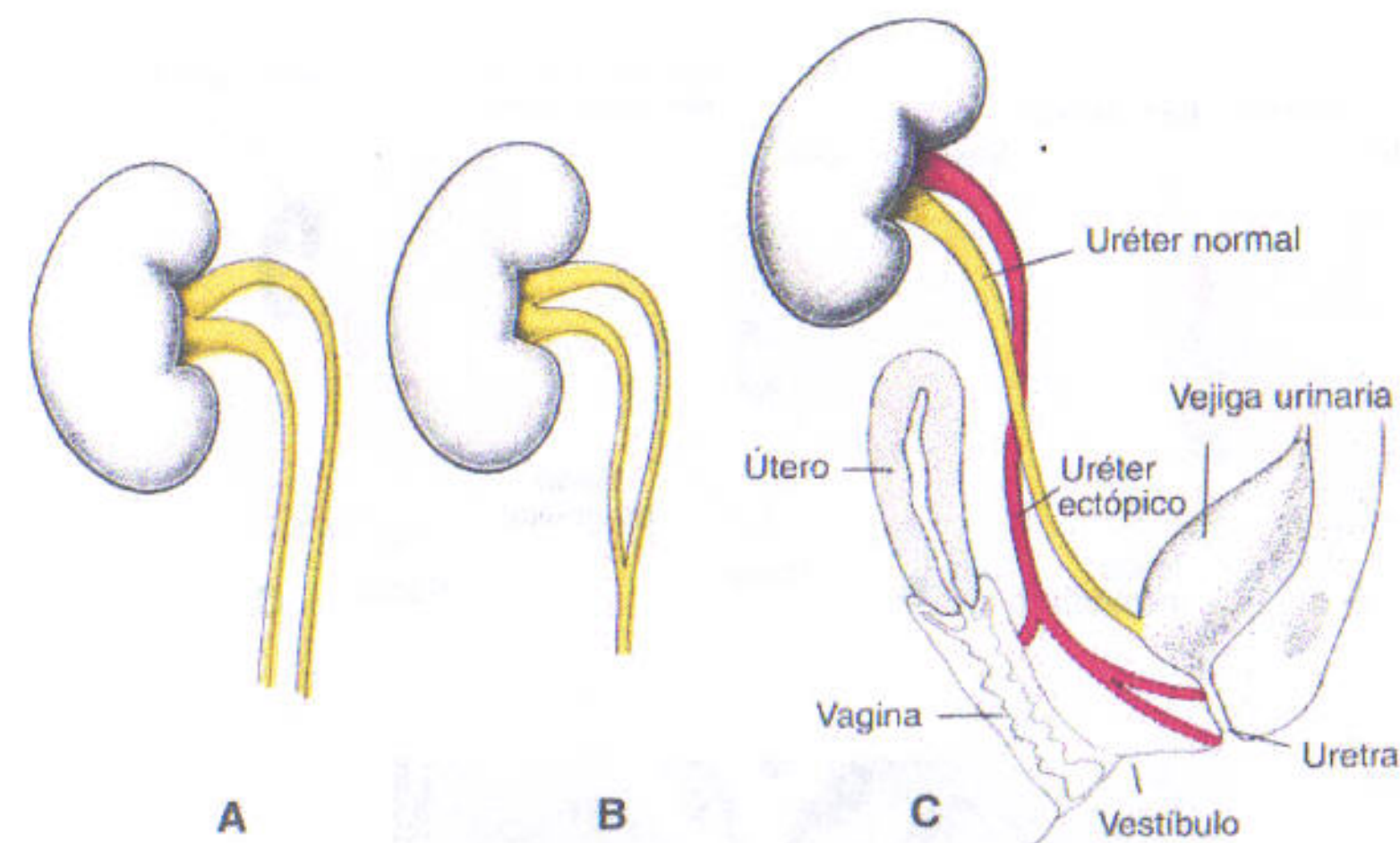


Fig. 14-9. A y B. Duplicación completa y parcial del uréter. C. Sitios posibles de desembocadura ureteral ectópica en la vagina, la uretra y el vestibulo. D y E. Fotomicrografías de duplicaciones completa y parcial de los uréteres (U). *Flechas*, hilio duplicado; B, vejiga urinaria; K, riñones y ML, ligamento umbilical mediano.

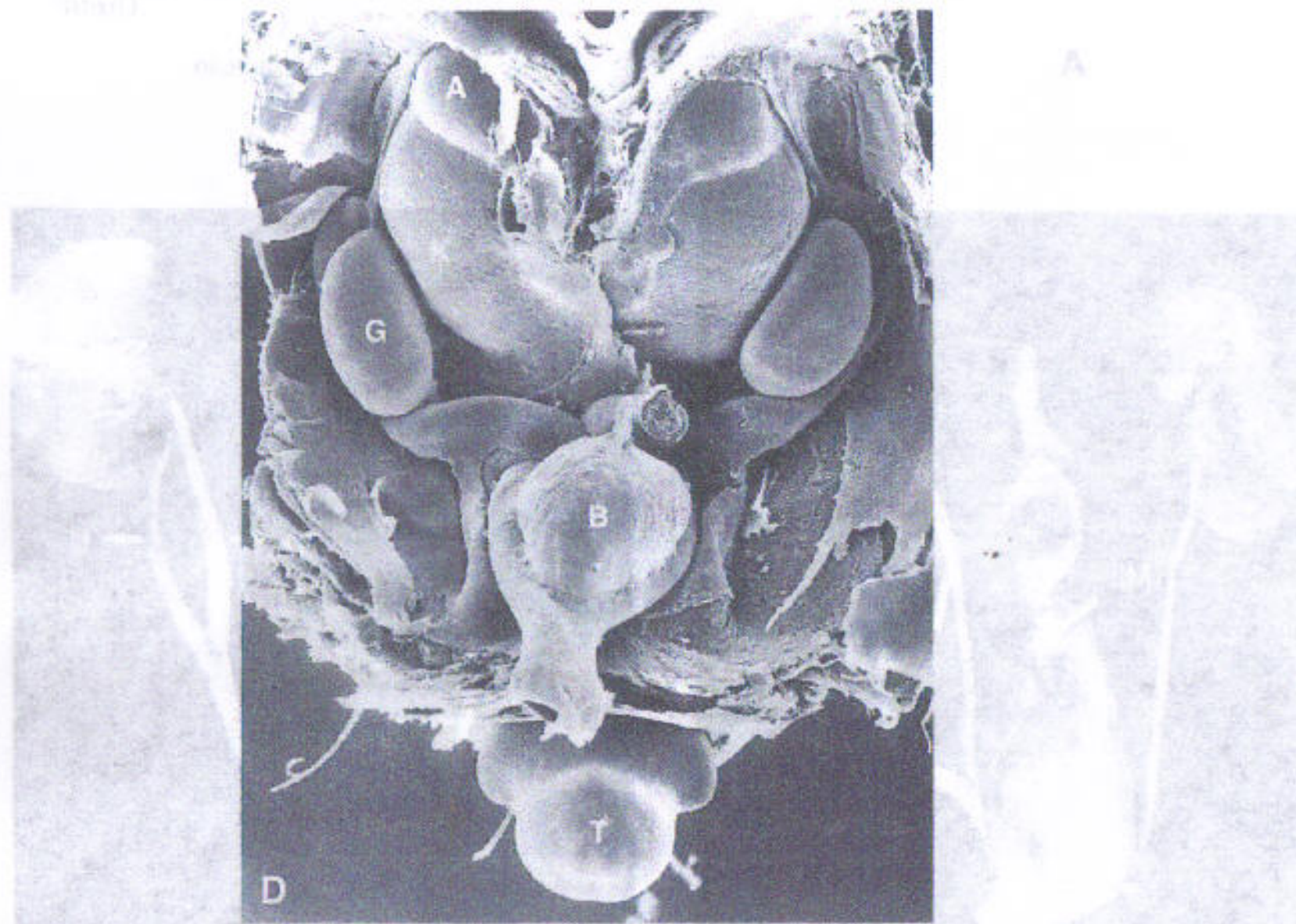
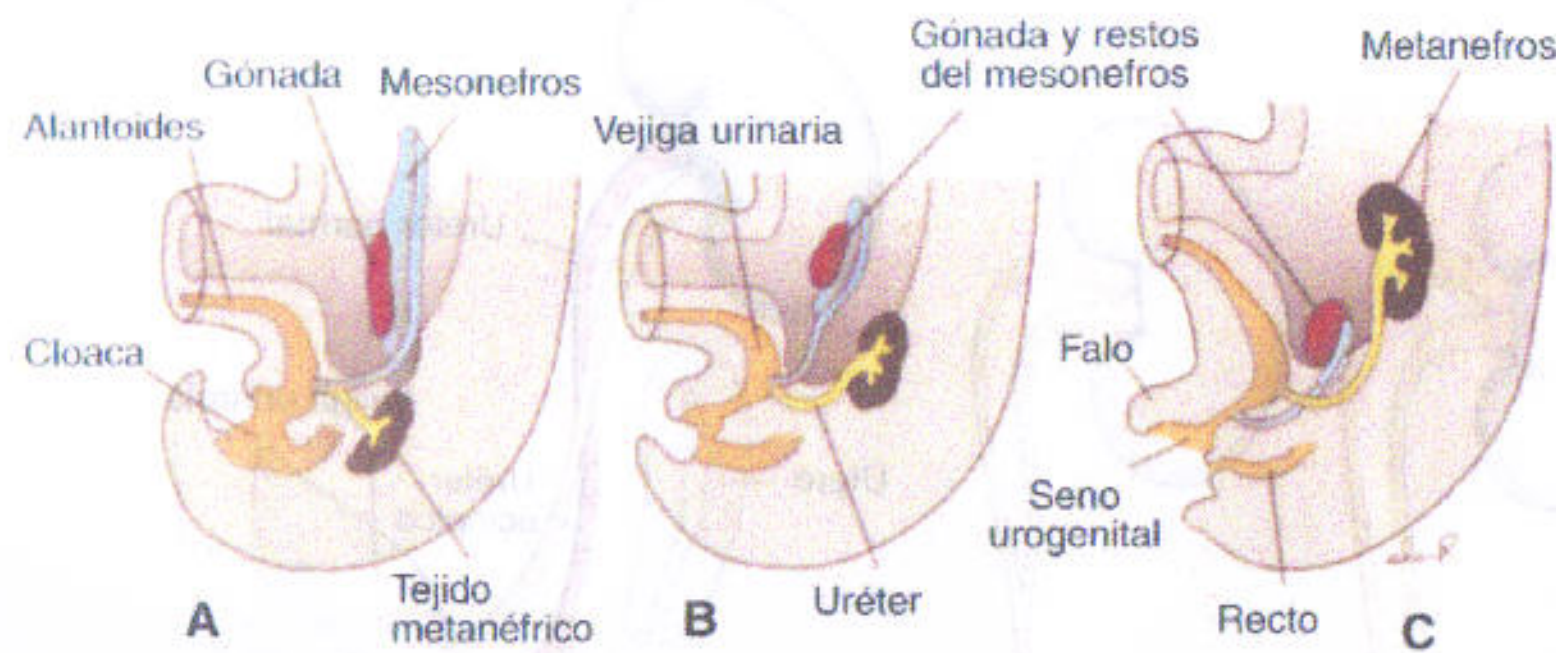


Fig. 14-10. A hasta C. Ascenso de los riñones. Obsérvese el cambio de posición entre los sistemas metanefros y mesonéfrico. El sistema mesonéfrico degenera casi por completo y únicamente quedan algunos vestigios en íntimo contacto con la gónada. En el embrión masculino y en el femenino las gónadas descienden desde su nivel original hasta una posición mucho más baja. D. Micrografía electrónica de barrido de un embrión de ratón, que muestra los riñones situados en la pelvis. B, vejiga urinaria; K, riñón; A, glándula suprarrenal; G, gónada y T, cola.

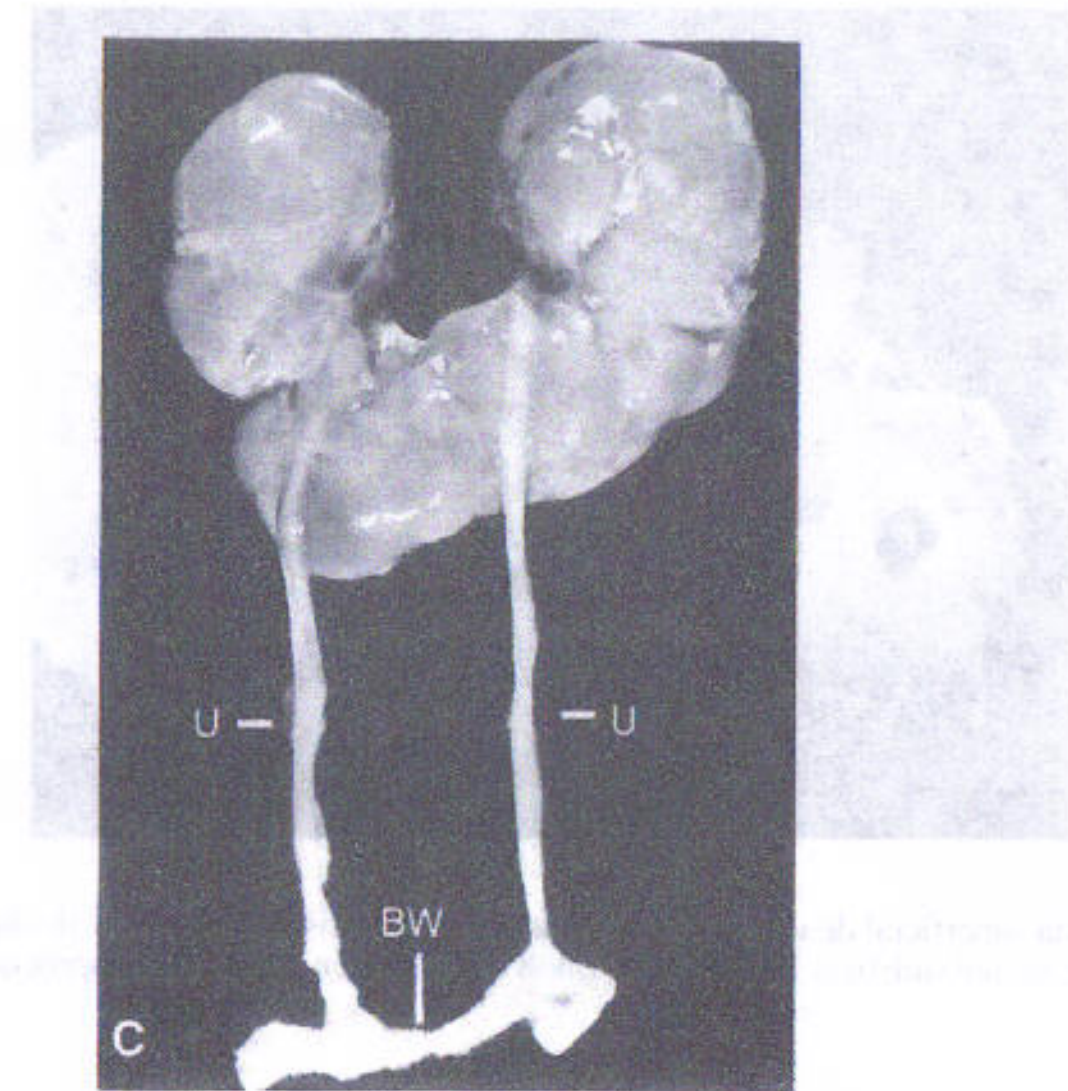
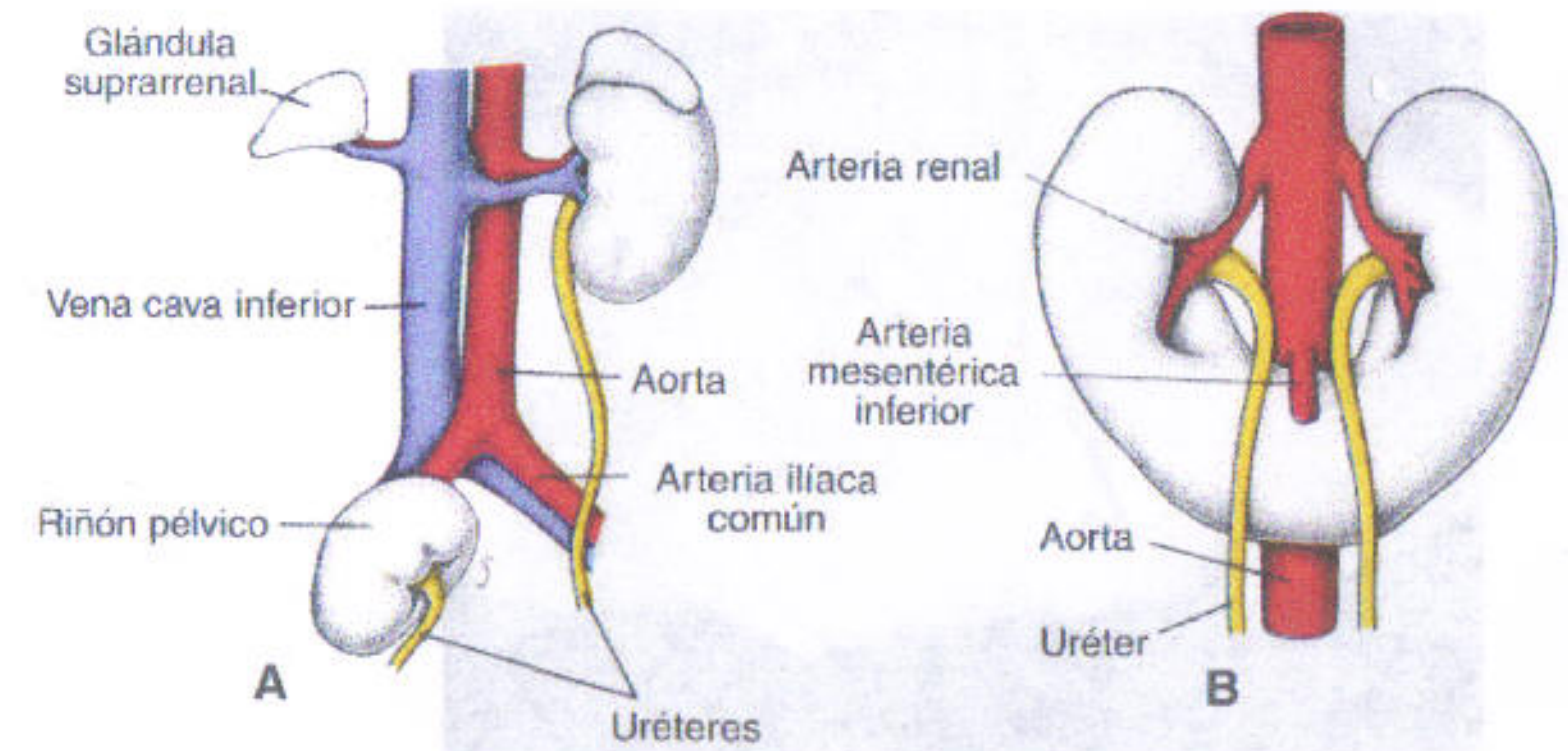


Fig. 14-11. A. Riñón pélvico unilateral que muestra la posición de la glándula suprarrenal del lado afectado. B y C. Esquema y fotomicrografía, respectivamente, de riñones en herradura. Nótese el origen de la arteria mesentérica inferior. BW, pared de la vejiga y U, uréteres.

FUNCIÓN DEL RIÑÓN

El riñón definitivo formado a partir del metanefros empieza a funcionar alrededor de la semana doce. La orina es emitida hacia la cavidad amniótica y se mezcla con el líquido amniótico. Este líquido es deglutido por el feto y reciclado a través de los riñones. Durante la vida intrauterina, los riñones no tienen a su cargo la excreción de productos de desecho, ya que ésta es función de la placenta.

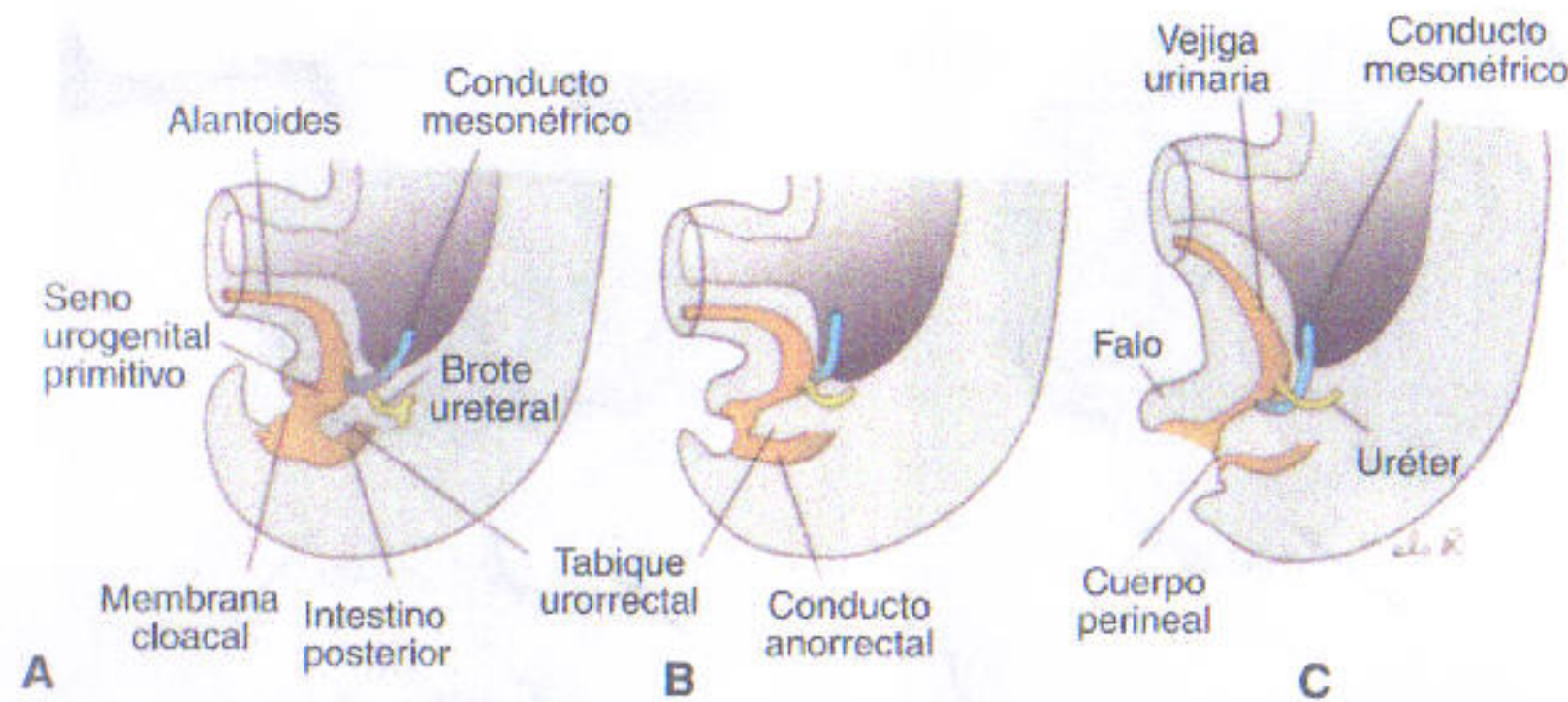


Fig. 14-12. Divisiones de la cloaca en el seno urogenital y conducto anorrectal. El conducto mesonéfrico se incorpora gradualmente en la pared del seno urogenital y los uréteres desembocan por separado. A. Final de la quinta semana. B. Siete semanas. C. Ocho semanas.

VEJIGA Y URETRA

En la cuarta a la séptima semanas de desarrollo, la **cloaca** se divide en el **seno urogenital** anteriormente y el **conducto anorrectal** posteriormente (fig. 14-12) (véase cap. 13). El **tabique urorectal** es una capa de mesodermo entre el conducto anorrectal y el seno urogenital primitivo. El extremo del septum formará el **cuerpo perineal** (fig. 14-12C). En el seno urogenital se pueden distinguir tres porciones: la parte superior y más voluminosa es la **vejiga urinaria** (fig. 14-13A). En un principio, la vejiga se continúa con la alantoides, pero cuando la cavidad de esta última se oblitera, el vértice de la vejiga queda unido con el ombligo por un grueso cordón fibroso, el **uraco** (fig. 14-13B). En el adulto también recibe el nombre de **ligamento umbilical medio**. Le sigue un conducto bastante estrecho, la **porción pélvica del seno urogenital**, que en el varón da origen a las porciones **prostática** y **membranosa** de la **uretra**. La última parte es la **porción fálica** del seno urogenital. Ésta es bastante aplanada de un lado a otro, y como el tubérculo genital crece, esta parte del seno será desplazada ventralmente (fig. 14-13A) (El desarrollo de la parte fálica del seno urogenital difiere considerablemente en los dos sexos; véase "Aparato genital").

Durante la diferenciación de la cloaca, las porciones caudales de los conductos mesonéfricos se incorporan gradualmente en la pared de la vejiga urinaria (fig. 14-14). En consecuencia, los uréteres, que en un principio eran evaginaciones de los conductos mesonéfricos, entran en la vejiga por separado (fig. 14-14B). Como resultado del ascenso de los riñones, los orificios de los uréteres se desplazan más aún en sentido craneal; los de los conductos mesonéfricos se acercan entre sí para penetrar en la uretra prostática y en el varón forman los **conductos eyaculadores** (fig. 14-14C y D). Dado que tanto los conductos mesonéfricos como los uréteres tienen origen mesodérmico, la mucosa de la vejiga en la porción formada por incorporación de los conductos (el **trígono vesical**), es de origen mesodérmico. Con el tiempo, el revestimiento mesodérmico del trígono es reemplazado por el epitelio endodérmico, de manera que, en definitiva, el interior de la vejiga queda revestido por completo de epitelio de origen endodérmico.

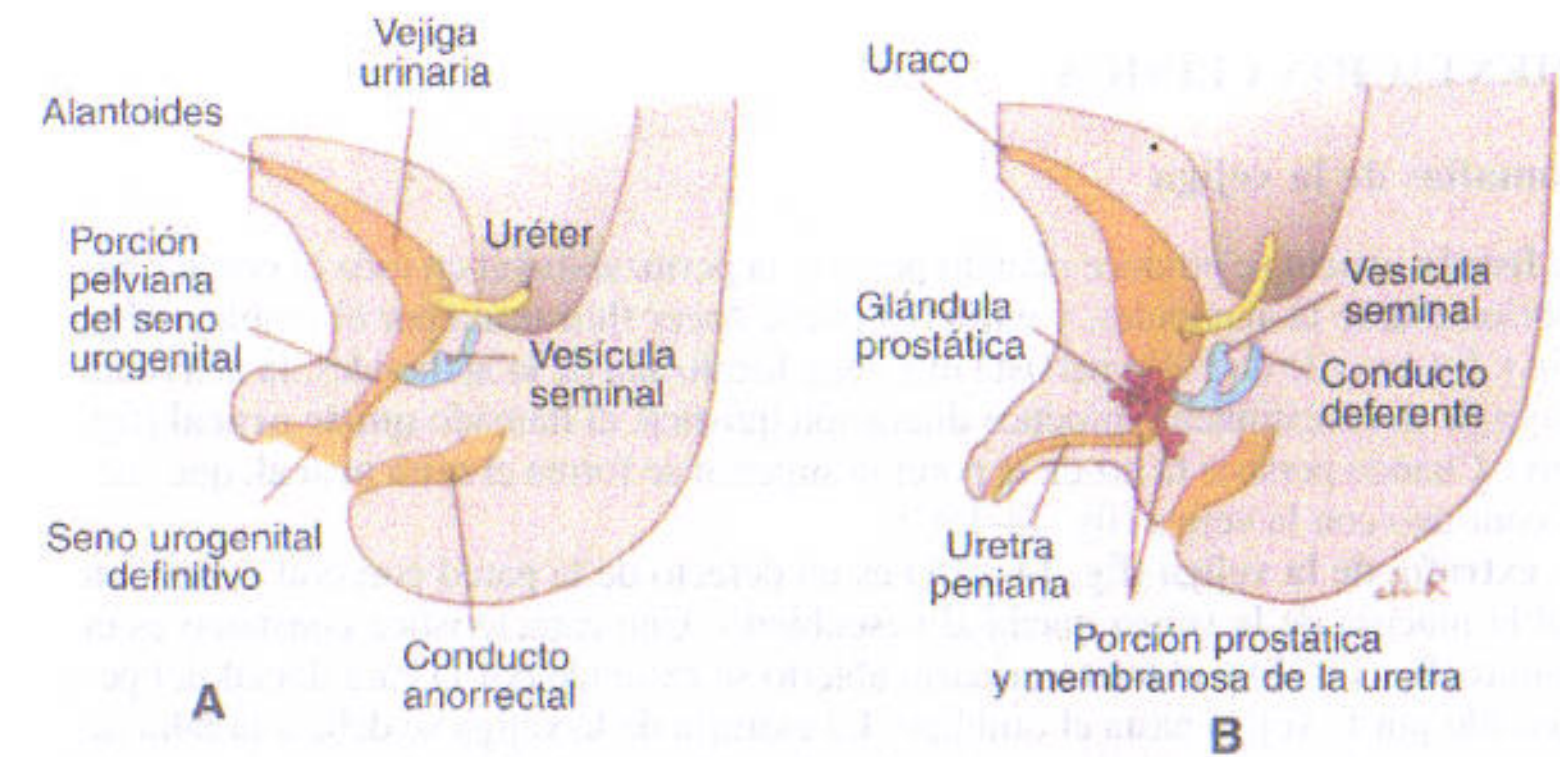


Fig. 14-13. A. Desarrollo del seno urogenital que origina la vejiga urinaria y el seno urogenital definitivo. B. En el varón, el seno urogenital definitivo da origen a la uretra peniana. La glándula prostática se forma por evaginaciones desde la uretra, y las vesículas seminales provienen de una evaginación del conducto deferente.

URETRA

El epitelio de la uretra masculina y femenina es de origen endodérmico, mientras que el tejido conectivo y muscular que la rodea deriva de la hoja esplácnica del mesodermo. Hacia el final del tercer mes, el epitelio de la uretra prostática comienza a proliferar y surgen varias evaginaciones que se introducen en el mesénquima circundante. En el varón, estos brotes originan la **glándula prostática** (fig. 14-13B). En la mujer, la porción craneal de la uretra da origen a las **glándulas uretrales** y **parauretrales**.

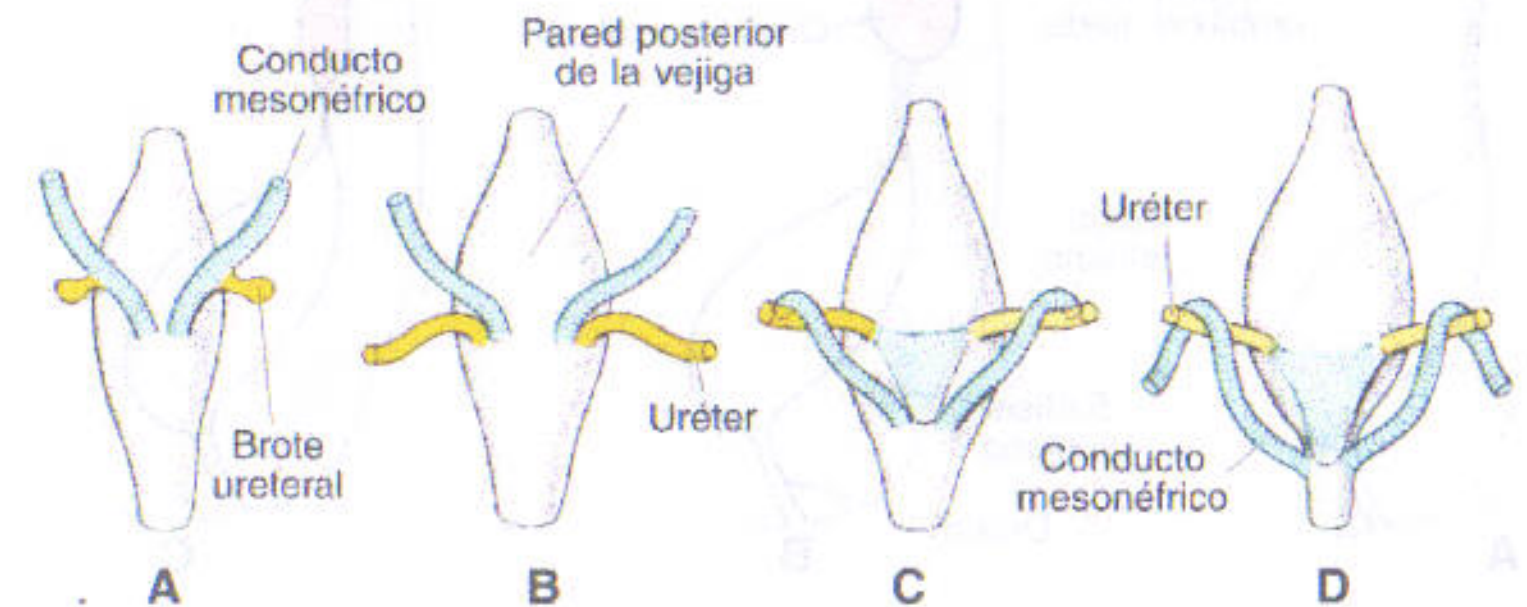


Fig. 14-14. Vistas dorsales de la vejiga urinaria que muestran la relación de los uréteres y los conductos mesonéfricos durante el desarrollo. En el período inicial los uréteres se forman por evaginación del conducto mesonéfrico (A), pero con el tiempo desembocan por separado en la vejiga urinaria (B-D). Observe el trígono de la vejiga, formado por incorporación de los conductos mesonéfricos (C y D).

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Anomalías de la vejiga

La **fístula uracal** se produce cuando persiste la permeabilidad en toda la porción intraembrionaria de la alantoides, y entonces puede hacer fluir orina por el ombligo (fig. 14-15A). En caso de que sólo persista una zona localizada de la alantoides, la actividad secretora de su revestimiento produce dilatación quística, el llamado **quiste uracal** (fig. 14-15B). Cuando persiste la luz en la porción superior se forma el **seno uracal**, que suele ser continuo con la vejiga (fig. 14-15C).

La **extrofia de la vejiga** (fig. 14-16A) es un defecto de la pared corporal ventral en el cual la mucosa de la vejiga queda al descubierto. Una característica constante es el epispadias (fig. 14-35) y el tracto urinario abierto se extiende por la cara dorsal del pene, pasando por la vejiga hasta el ombligo. La extrofia de la vejiga se debe a la falta de migración mesodérmica hacia la región entre el ombligo y el tubérculo genital, seguido por la rotura de la delgada capa de ectodermo. Esta anomalía es poco frecuente y se encuentra en 2 de cada 100.000 nacidos vivos.

La **extrofia cloacal** (fig. 14-16B) representa un defecto de la pared corporal ventral más grave, en el cual está inhibida la migración del mesodermo hacia la línea media y el pliegue caudal no avanza. En consecuencia, existe una fina capa de ectodermo extendido que se rompe. El defecto incluye extrofia de la vejiga, defectos raquídeos con mielomeningocele o sin él, ano imperforado y, por lo común, onfalocele. La aparición de esta anomalía es rara (uno en 30.000) y su causa no ha sido definida, aunque el defecto está relacionado con la rotura prematura de las membranas amnióticas.

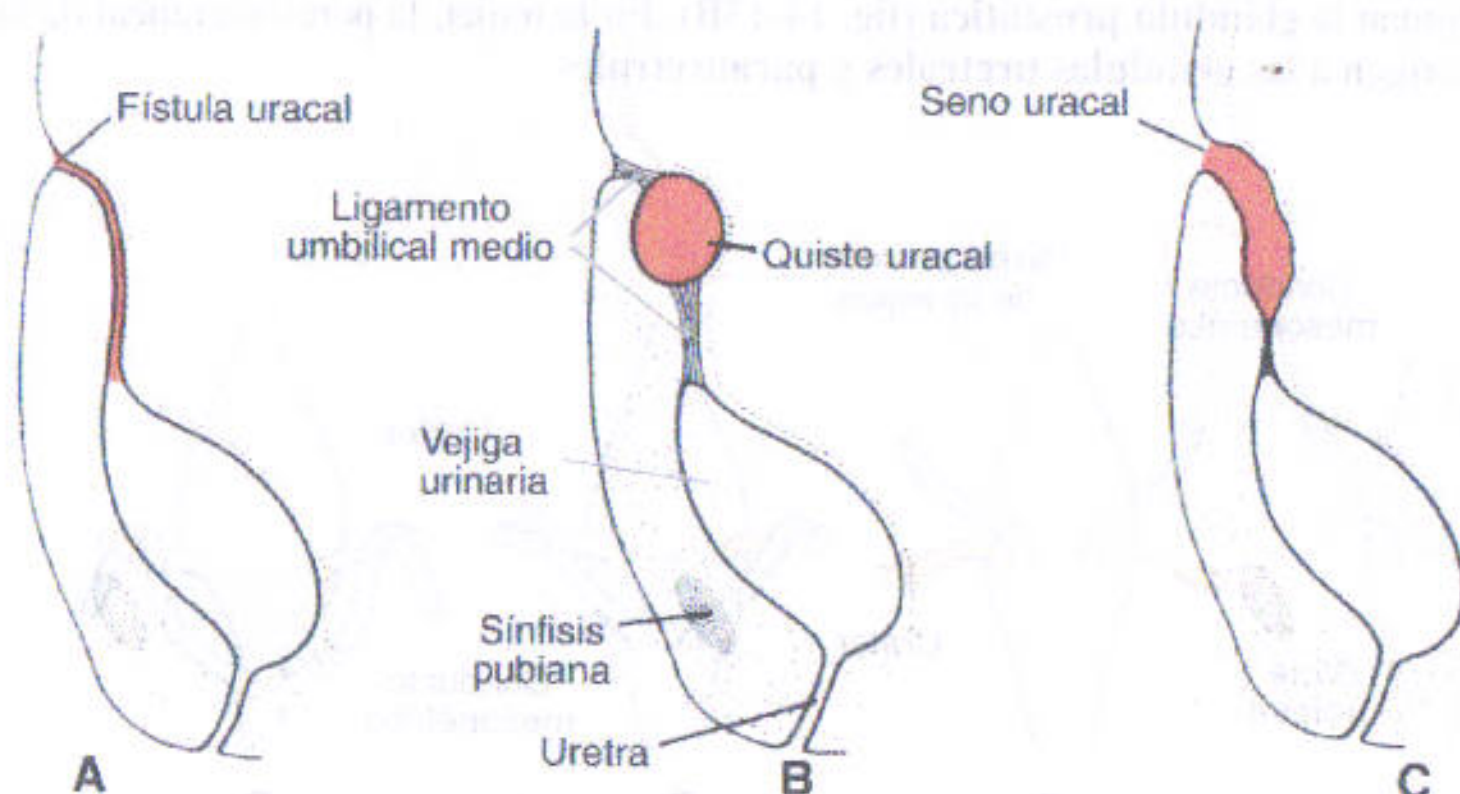


Fig. 14-15. A. Fístula uracal. B. Quiste uracal. C. Seno uracal. El seno puede comunicar con la vejiga urinaria o no.

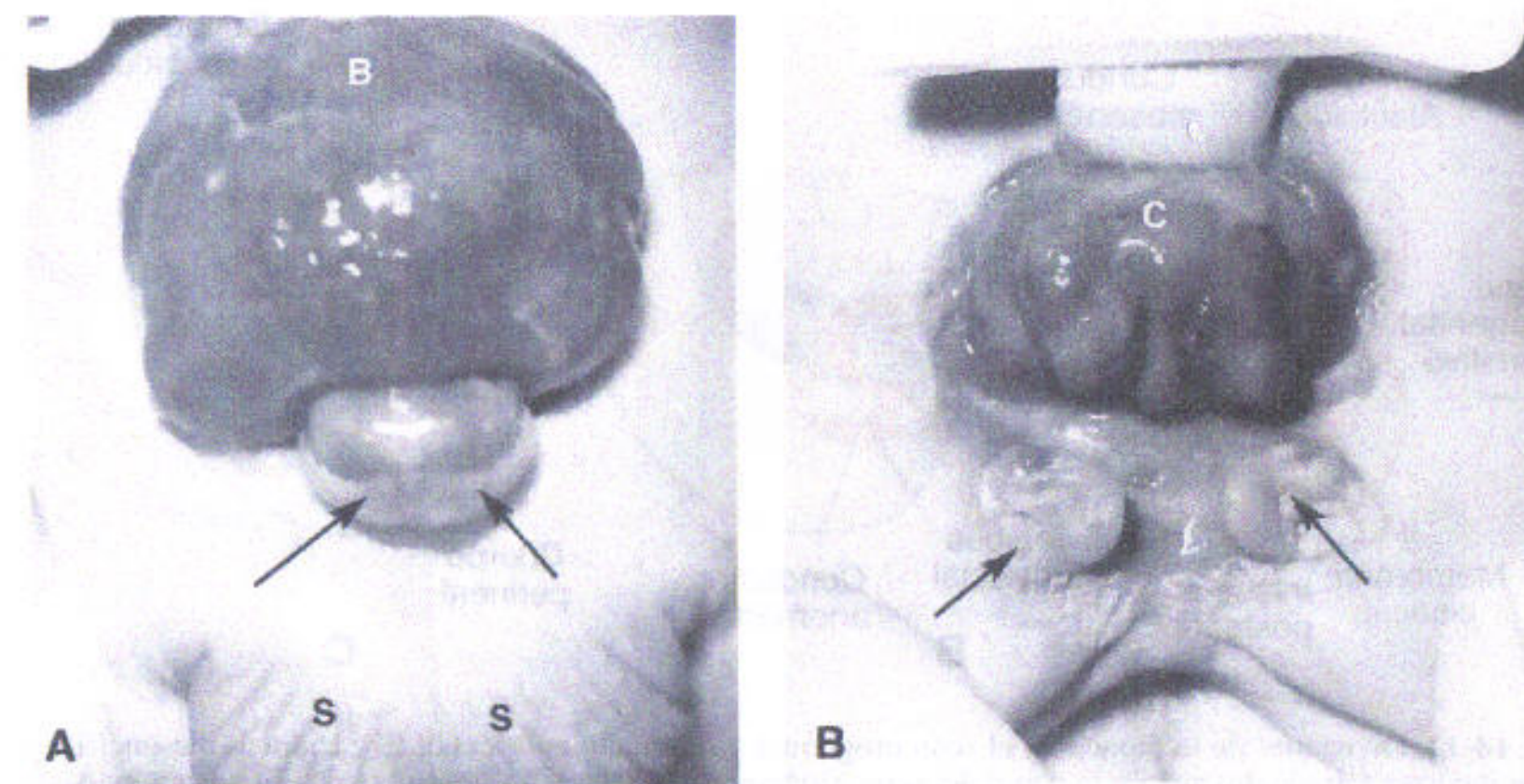


Fig. 14-16. A. Paciente con extrofia de vejiga urinaria (B). Flecha, pene con epispadia; S, escroto. B. Extrofia cloacal en un recién nacido. C, cloaca; flecha, prominencias genitales sin fusionarse.

Aparato genital

La diferenciación sexual es un proceso complejo en el que intervienen muchos genes, incluidos algunos que están en los cromosomas autosómicos. La clave del dimorfismo sexual es el cromosoma Y, que contiene el **gen SRY (región determinante del sexo en el cromosoma Y)** sobre su brazo corto. El producto proteico de este gen es un factor de transcripción que inicia una cascada de genes corriente abajo que determinan el destino de los órganos sexuales rudimentarios. La proteína SRY es el **factor determinante testicular**; la presencia de este factor produce el desarrollo en sentido masculino y su ausencia determina el desarrollo en sentido femenino.

GÓNADAS

Si bien el sexo del embrión es determinado genéticamente en el momento de la fecundación, las gónadas sólo adquieren caracteres morfológicos masculinos o femeninos a partir de la séptima semana del desarrollo.

Las gónadas aparecen inicialmente como un par de eminencias longitudinales, los **pliegues o crestas genitales o gonadales** (fig. 14-17). Ellas se forman por proliferación del epitelio superficial y condensación del mesénquima subyacente. Las **células germinales** sólo aparecen en los pliegues genitales a partir de la sexta semana del desarrollo.

En los embriones humanos, las células germinales primordiales aparecen en una etapa temprana del desarrollo, entre las células endodérmicas de la pared del saco vitelino cerca de la alantoides (fig. 14-18A). Emigran por movimientos ameboides a lo largo del mesenterio dorsal del intestino posterior (fig. 14-18B y C) y llegan a las gónadas primitivas al comienzo de la quinta semana de desarrollo y en la sexta invaden las crestas genitales. En caso de no llegar a estas últimas, las gónadas no se desarrollan. Por eso, las células germina-

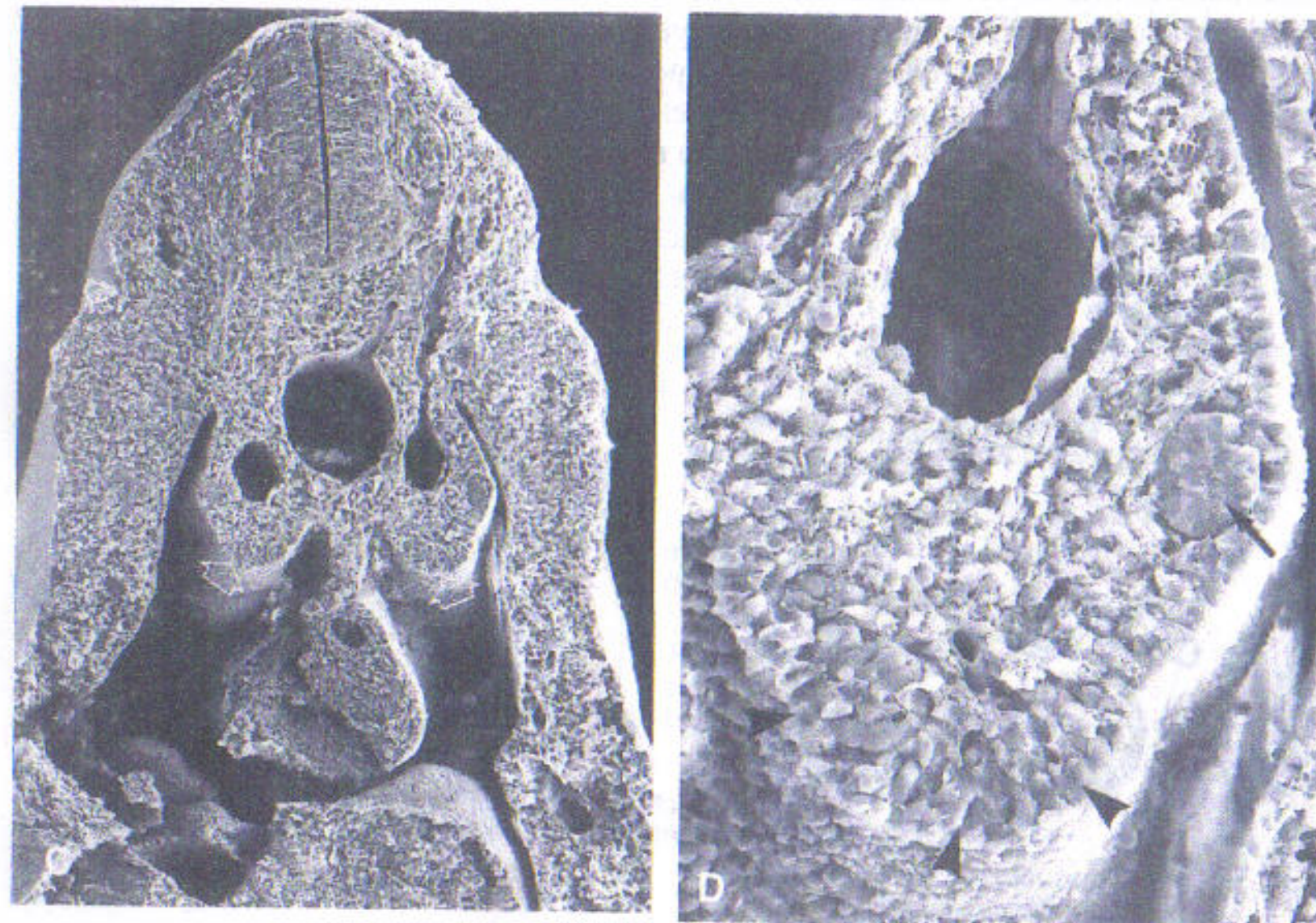
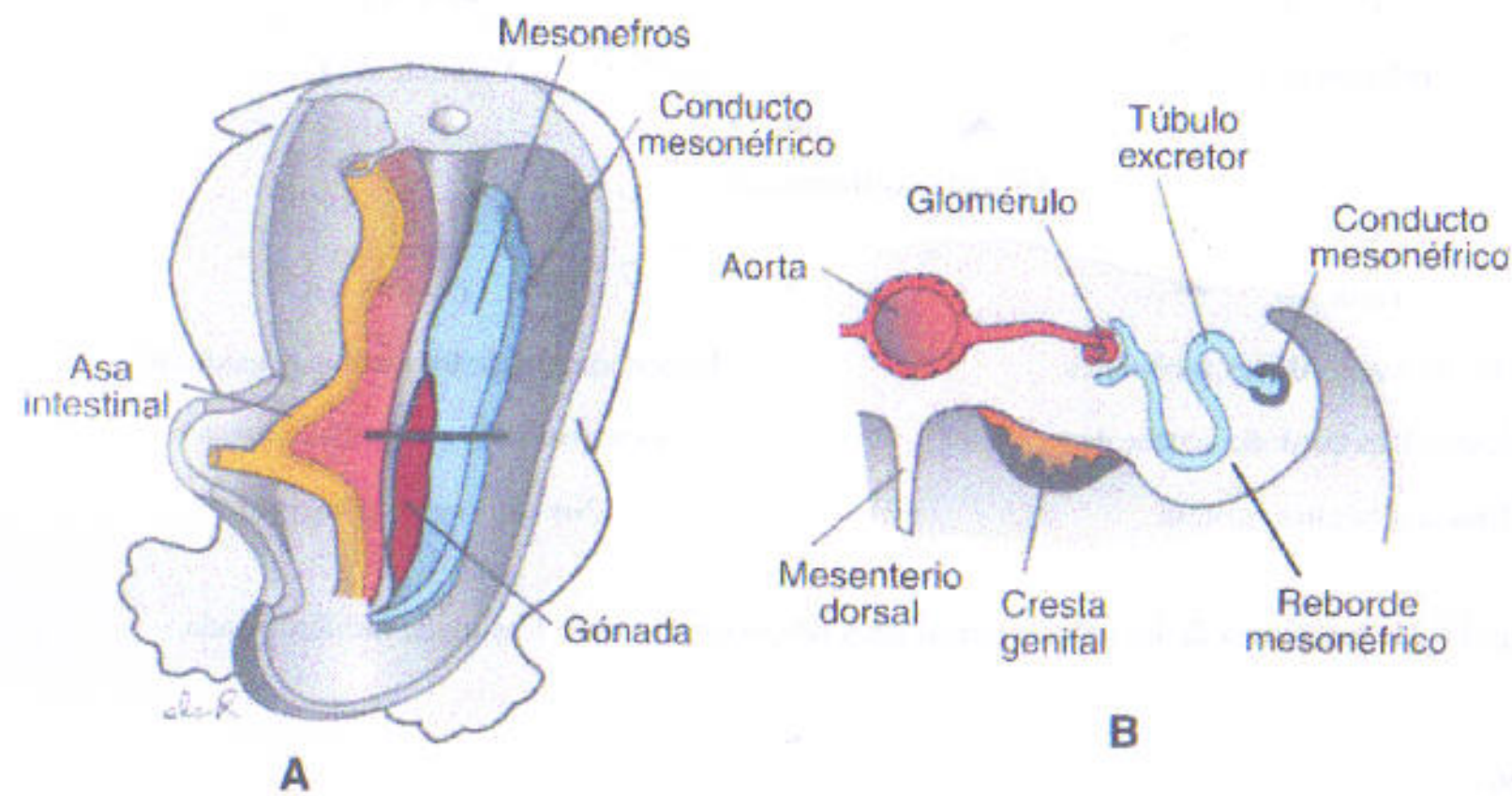


Fig. 14-17. A. Relación que guarda la cresta genital con el mesonefros. Obsérvese la situación del conducto mesonéfrico. B. Corte transversal a través del mesonefros y la cresta genital en el nivel indicado en A. C. Micrografía electrónica de barrido de un embrión de ratón, donde puede verse la cresta genital (flechas). D. La cresta genital vista con mayor aumento, donde puede apreciarse el conducto mesonéfrico (flecha) y la gónada en desarrollo (puntas de flecha).

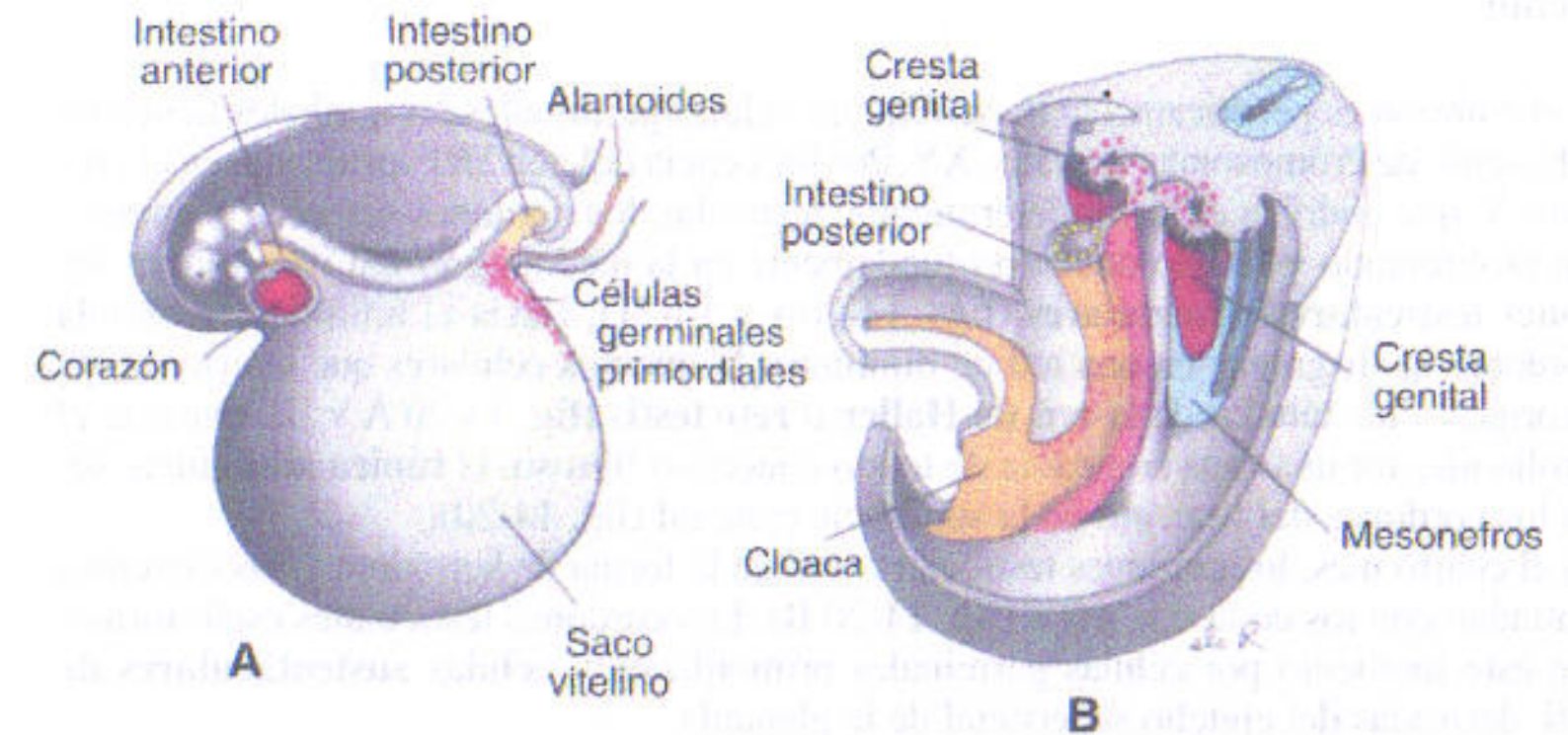


Fig. 14-18. A. Un embrión de 3 semanas, en el cual se advierten las células germinales primordiales en la pared del saco vitelino, cerca de la inserción de la alantoides. B. Camino que siguen en su migración las células germinales primordiales a lo largo de la pared del intestino posterior y el mesenterio dorsal dentro de la cresta genital.

les primordiales tienen una influencia inductora sobre el desarrollo de la gónada en el ovario o el testículo.

Poco antes de la llegada de las células germinales primordiales, y durante su arribo, el epitelio de la eminencia genital prolifera y las células epiteliales penetran en el mesénquima subyacente. Aquí forman varios cordones regulares, los **cordones sexuales primitivos** (fig. 14-19). En embriones masculinos y femeninos, estos cordones están unidos al epitelio de la superficie, y en esta etapa es imposible diferenciar entre la gónada masculina y femenina. En consecuencia, se la denomina **gónada indiferente**.

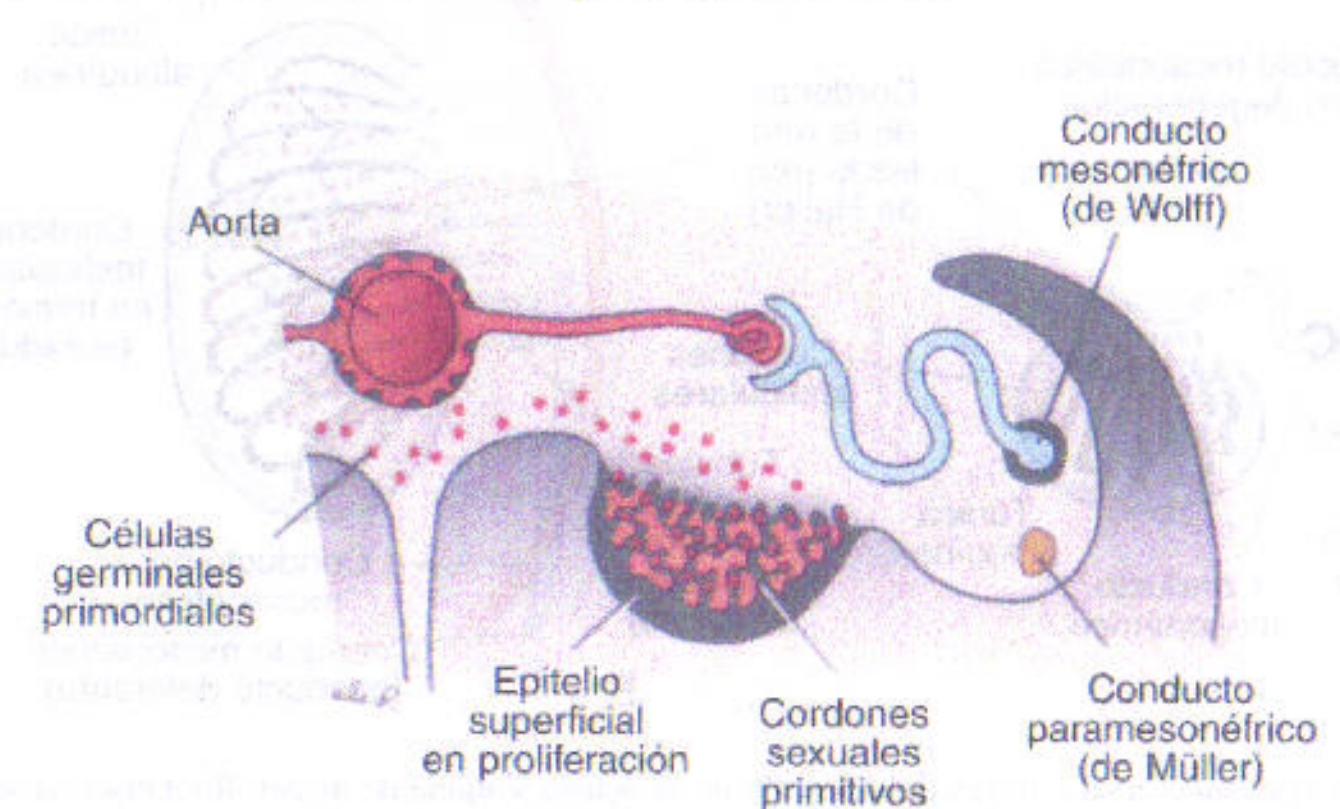


Fig. 14-19. Corte transversal por la región lumbar de un embrión de 6 semanas, donde se ve la gónada indiferente con los cordones sexuales primitivos. Algunas de las células germinales primordiales están rodeadas por células de los cordones sexuales primitivos.

Testículo

Si el embrión es genéticamente masculino las células germinales primordiales tienen un complemento de cromosomas sexuales XY. Por influencia del gen *SRY* localizado en el cromosoma Y, que codifica el factor determinante testicular, los cordones sexuales primitivos siguen proliferando y se introducen profundamente en la médula gonadal para formar los **cordones testiculares o medulares** (figs. 14-20A y 14-21). Hacia el hilio de la glándula los cordones se disgregan en una red de diminutos filamentos celulares que ulteriormente darán origen a los túbulos de la **red de Haller o rete testis** (fig. 14-20 A y B). Durante el desarrollo ulterior una capa compacta de tejido conectivo fibroso, la **túnica albugínea**, separa a los cordones del testículo de la superficie epitelial (fig. 14-20).

En el cuarto mes, los cordones testiculares toman la forma de herradura y sus extremos se continúan con los de la rete testis (fig. 14-20 B). Los cordones testiculares están formados en este momento por células germinales primordiales y **células sustentaculares de Sertoli**, derivadas del epitelio superficial de la glándula.

Las **células intersticiales de Leydig** se desarrollan a partir del mesénquima original de la cresta gonadal y se encuentran entre los cordones testiculares. Éstos comienzan a desarrollarse poco después de iniciada la diferenciación de estos cordones. En la octava semana del desarrollo las células de Leydig empiezan a producir **testosterona** y en esta etapa el testículo puede influir en la diferenciación sexual de los conductos genitales y de los genitales externos.

Los cordones testiculares se mantienen macizos hasta la pubertad, cuando se canalizan y dan origen a los **túbulos seminíferos**. Cuando se ha producido la canalización de estos túbulos se unen a los de la rete testis, los cuales a su vez penetran en los **conductillos eferentes**. Estos conductillos eferentes son las porciones restantes de los túbulos excretores del sistema mesonéfrico y actúan como vínculo entre la rete testis y el conducto mesonéfrico o de Wolff, que recibe el nombre de **conducto deferente** (fig. 14-20B).

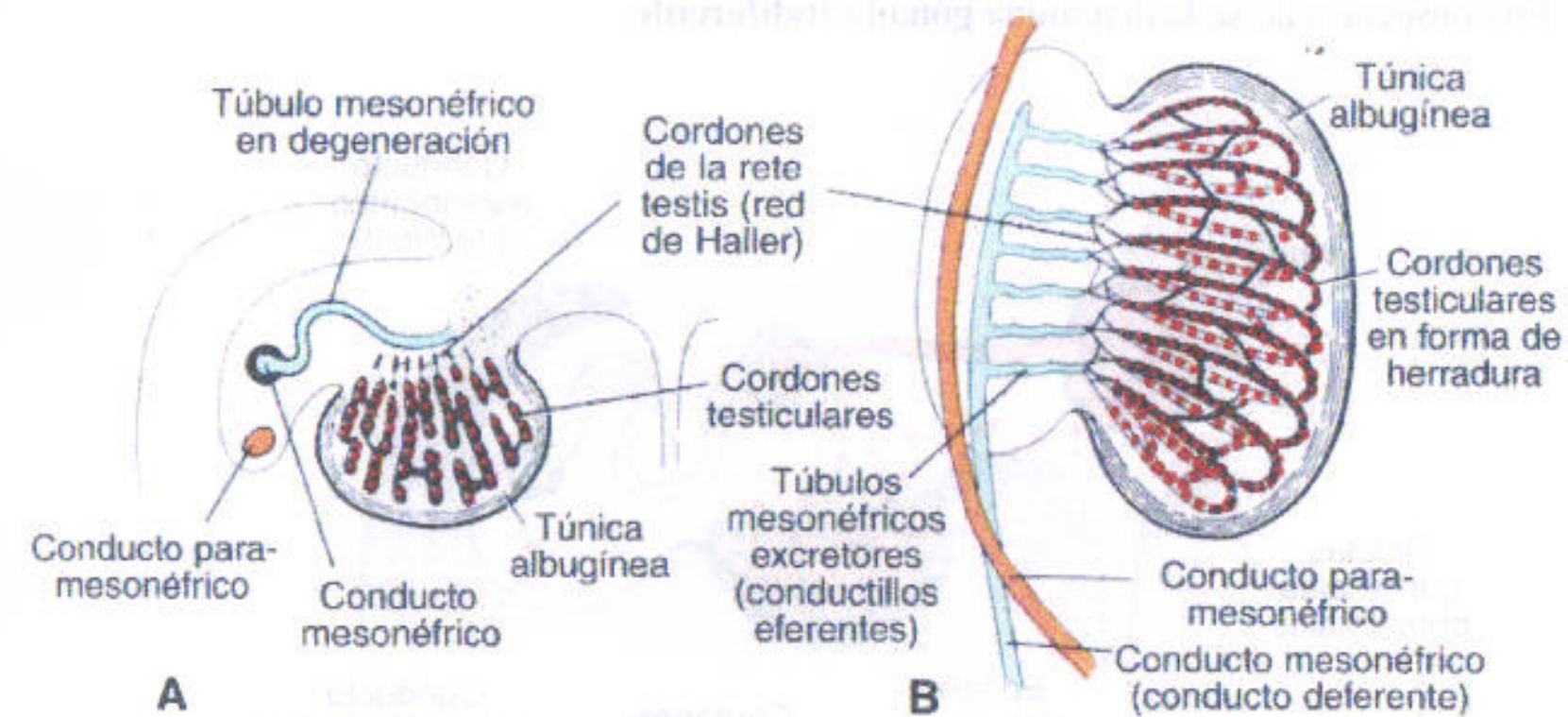


Fig. 14-20. A. Corte transversal a través del testículo en la octava semana de desarrollo. Obsérvense la túnica albugínea, los cordones testiculares, la rete testis (red de Haller) y las células germinales primordiales. El glomérulo y la cápsula de Bowman del túbulo excretor mesonéfrico están en regresión. **B.** Testículo y conductos genitales en el cuarto mes de desarrollo. Los cordones testiculares en forma de herradura se continúan con los cordones de la rete testis. Obsérvense los conductillos eferentes (túbulos mesonéfricos excretores) que desembocan en el conducto mesonéfrico.



Fig. 14-21. Influencia de las células germinales primordiales sobre la gónada indiferenciada.

Ovario

En embriones femeninos con complemento cromosómico sexual XX y ausencia del cromosoma Y, los cordones sexuales primitivos se disgregan en cúmulos celulares irregulares (figs. 14-21 y 14-22A). Estos cúmulos, que contienen grupos de células germinales primordiales, están situados principalmente en la porción medular del ovario. Más tarde desaparecen y son sustituidos por una estroma vascularizada que forma la **médula ovárica** (fig. 14-22).

El epitelio superficial de la gónada femenina, a diferencia de lo que ocurre con la masculina, continúa proliferando. En la séptima semana da origen a una segunda generación de cordones, los **cordones corticales**, los cuales penetran en el mesénquima subyacente aun-

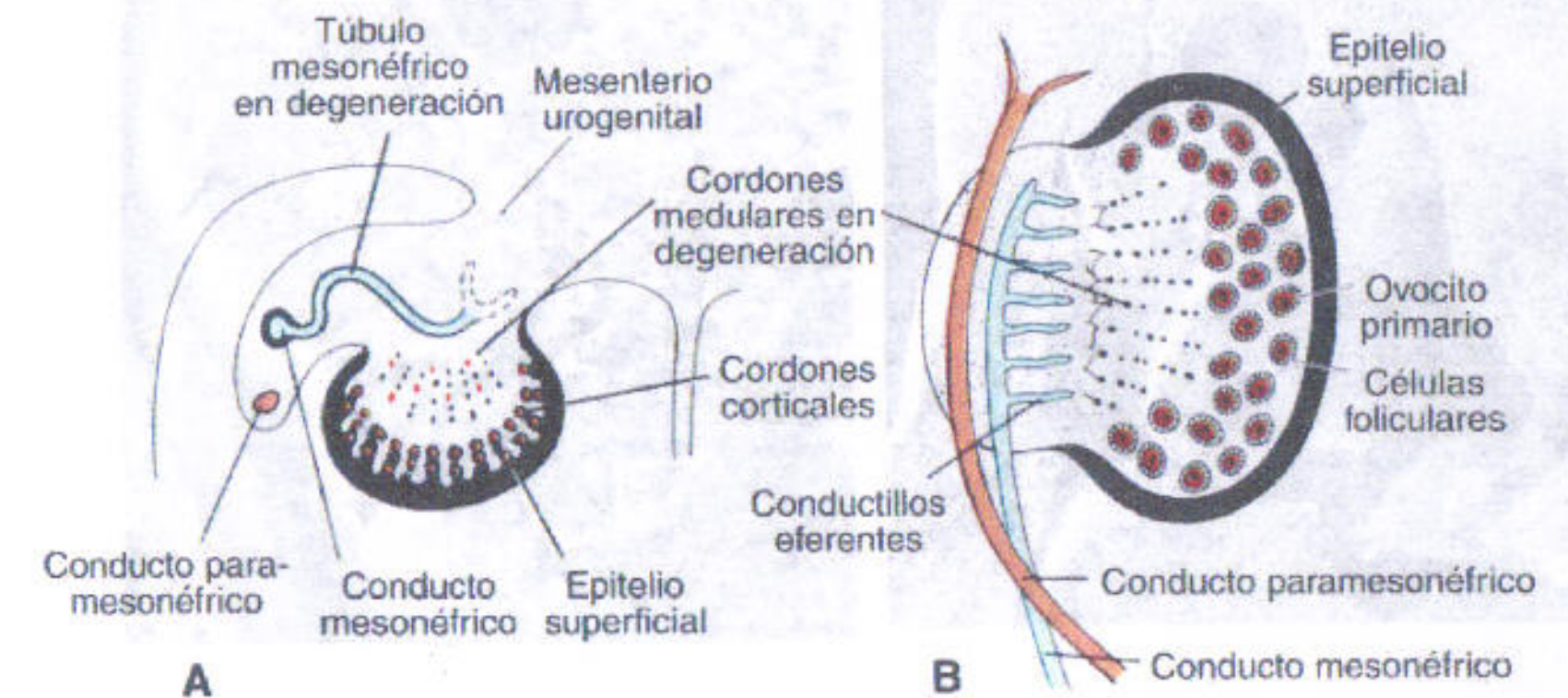


Fig. 14-22. A. Corte transversal a través del ovario en la séptima semana de desarrollo, para mostrar la degeneración de los cordones sexuales primitivos (medulares) y la formación de los cordones corticales. **B.** El ovario y los conductos genitales en el quinto mes de la vida intrauterina. Obsérvense la degeneración de los cordones medulares. Los túbulos mesonéfricos excretores (conductillos eferentes) no comunican con la red. La zona cortical del ovario contiene grupos de ovogonios rodeados por células foliculares.

que permanecen cerca de su superficie (fig. 14-22A). En el cuarto mes estos cordones también son disgregados en cúmulos celulares aislados, cada uno de ellos alrededor de una o más células germinales primordiales (fig. 14-22B). Las células germinales se convierten posteriormente en ovogonios, en tanto que las células epiteliales circundantes, que provienen del epitelio superficial, forman las **células foliculares** (véase cap. 1).

Podemos afirmar entonces, que el sexo de un embrión está determinado en el momento de la fecundación y depende de que el espermatozoide tenga un cromosoma X o un cromosoma Y. En los embriones con complemento cromosómico sexual XX, los cordones medulares de la gónada experimentan regresión y se desarrolla una generación secundaria de cordones corticales (figs. 14-21 y 14-22). En embriones con complemento cromosómico sexual XY, los cordones medulares se convierten en cordones testiculares y no se desarrollan cordones corticales secundarios (figs. 14-20 y 14-21).

CONDUCTOS GENITALES

Período indiferenciado

Los embriones tanto masculinos como femeninos tienen inicialmente dos pares de conductos genitales: los **conductos mesonéfricos** y los **conductos paramesonéfricos**. El conducto paramesonéfrico aparece como una invaginación longitudinal del epitelio superficial en la cara anterolateral de la cresta urogenital (fig. 14-23). En dirección craneal el conducto desemboca en la cavidad abdominal por medio de una estructura infundibuliforme. En sentido caudal primero se sitúa por fuera del conducto mesonéfrico, pero después lo cruza ventralmente y se desarrolla en dirección caudal e interna (fig. 14-23). En la línea media se pone en íntimo contacto con el conducto paramesonéfrico del lado opuesto. En un princi-

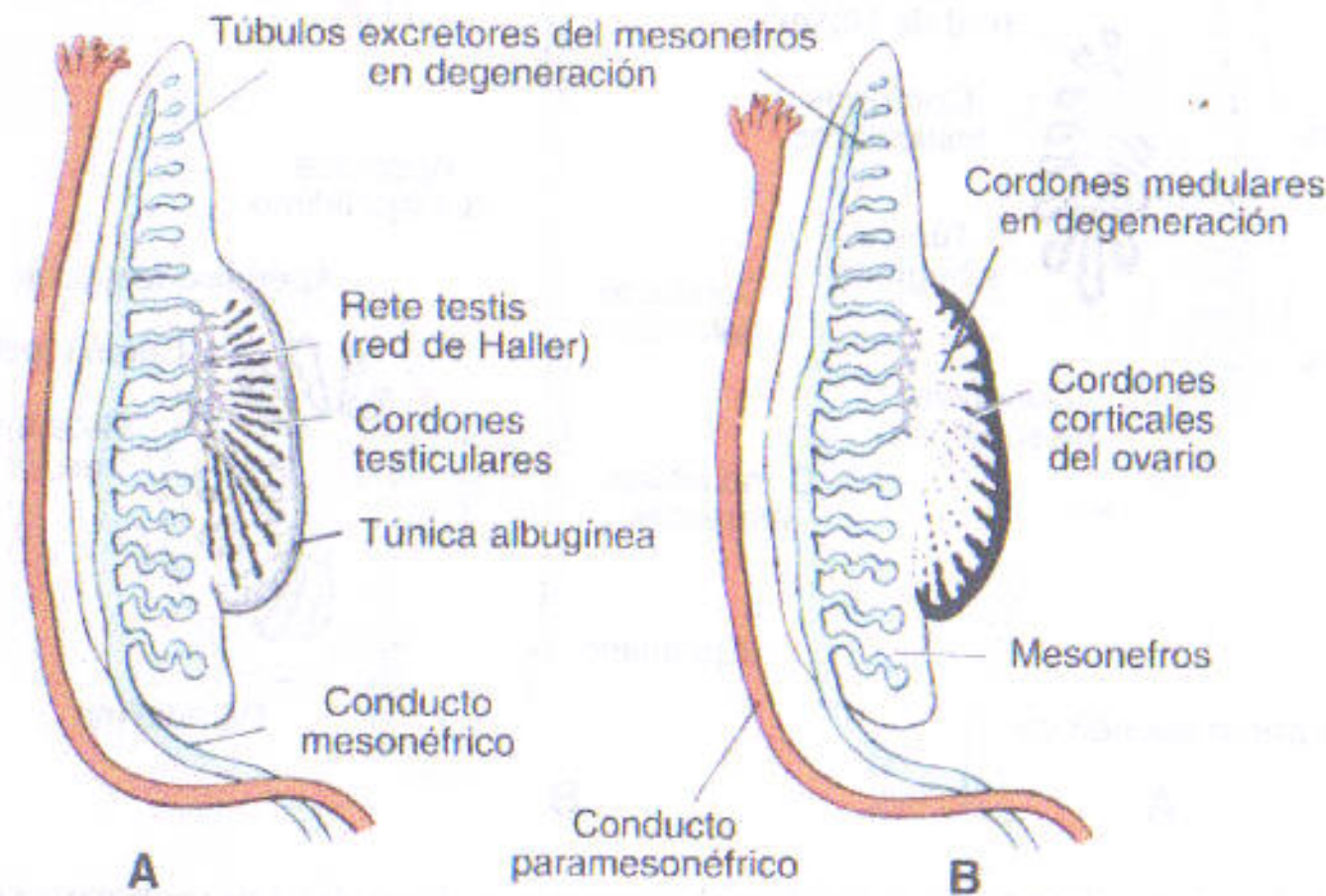


Fig. 14-23 A. Conductos genitales en la sexta semana de desarrollo en el varón (A) y en la mujer (B). Los conductos mesonéfrico (de Wolff) y paramesonéfrico (de Müller) se encuentran tanto en el varón como en la mujer. Obsérvense los tubos excretores del mesonefros y su relación con la gónada en desarrollo en ambos sexos.

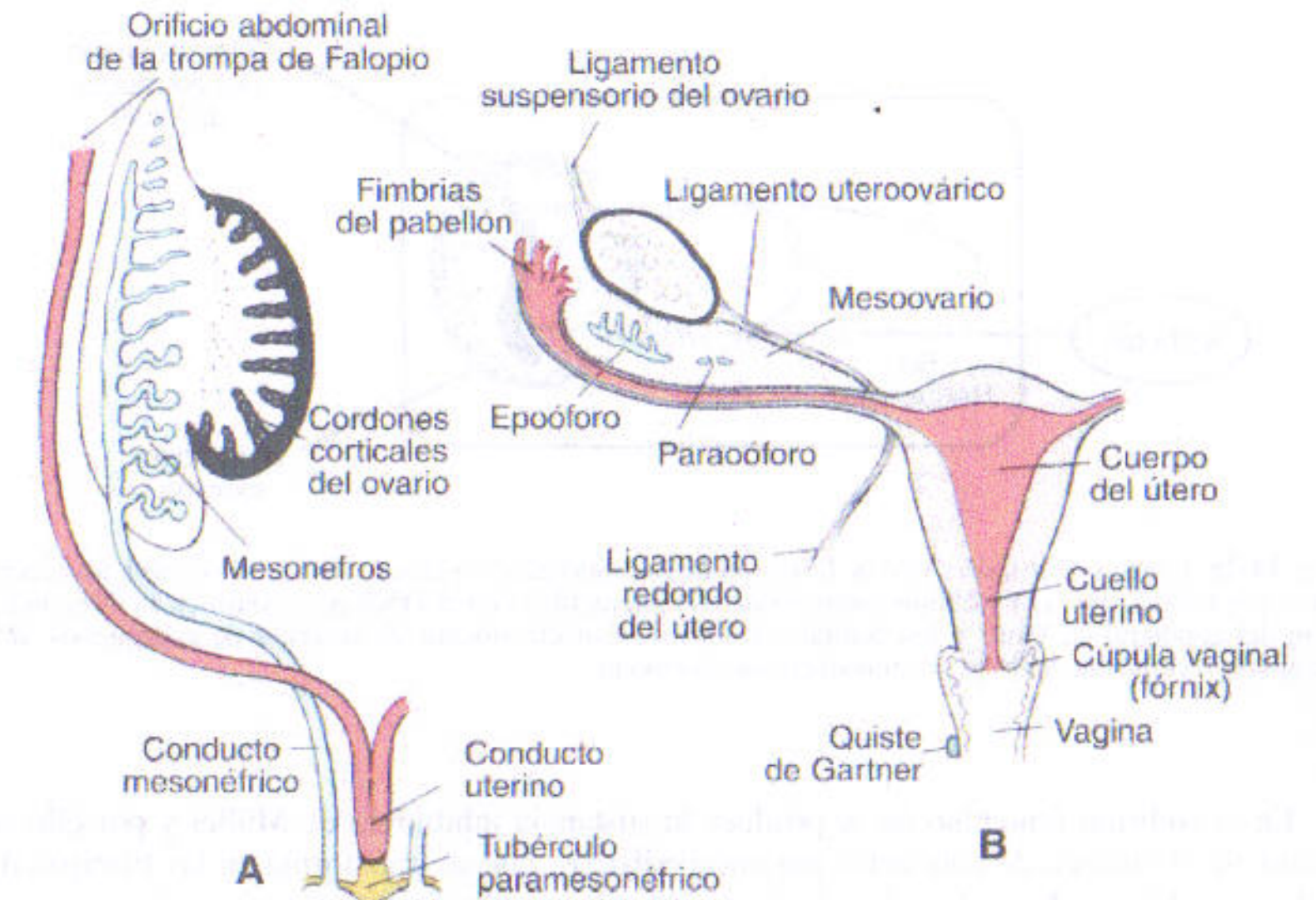


Fig. 14-24 A. Conductos genitales femeninos al final del segundo mes de vida intrauterina. Advértanse el tubérculo paramesonéfrico o de Müller y la formación del conducto uterino. B. Conductos genitales después del descenso del ovario. Sólo quedan del sistema mesonéfrico el epoóforo, el paraoóforo y el quiste de Gartner. Obsérvense el ligamento suspensorio del ovario, el ligamento uteroovárico y el ligamento redondo del útero.

pio los dos conductos están separados por un tabique, pero después se fusionan para formar el **conducto uterino** (fig. 14-24A). El extremo caudal de los conductos combinados se proyecta hacia la pared posterior del seno urogenital, donde produce un pequeño abultamiento, el tubérculo paramesonéfrico o de Müller (fig. 14-24 A). Los conductos mesonéfricos desembocan en el seno urogenital, a cada lado del tubérculo de Müller.

Regulación molecular del desarrollo de los conductos genitales

La vía regulatoria para la determinación del sexo masculino está controlada por el **gen SRY**, el **factor determinante testicular**, presente en el cromosoma Y específicamente en Yp11. El producto de este gen es un factor de transcripción que induce la expresión de genes corriente abajo llevando a la producción del factor inhibidor de Müller (**FIM**, u **hormona antimülleriana [AMH]**) y **testosterona**. El FIM, producido por las **células de Sertoli**, provoca la regresión de los conductos paramesonéfricos. La **testosterona**, producida por las **células intersticiales de Leydig**, ingresa en las células de los tejidos efectores. Allí puede ser convertida a **dihidrotestosterona** por acción enzimática de una 5α -reductasa. La testosterona y la dihidrotestosterona se unen a una proteína receptora intracelular de alta afinidad, específica para ellas, y por último este complejo hormona-receptor se une al DNA para regular la transcripción de genes específicos de los tejidos y sus productos proteicos (fig. 14-25). Los complejos testosterona-receptor intervienen en la virilización de los conductos mesonéfricos, mientras que los complejos formados por la dihidrotestosterona con el receptor modulan la diferenciación de los genitales externos masculinos (cuadro 14-26).

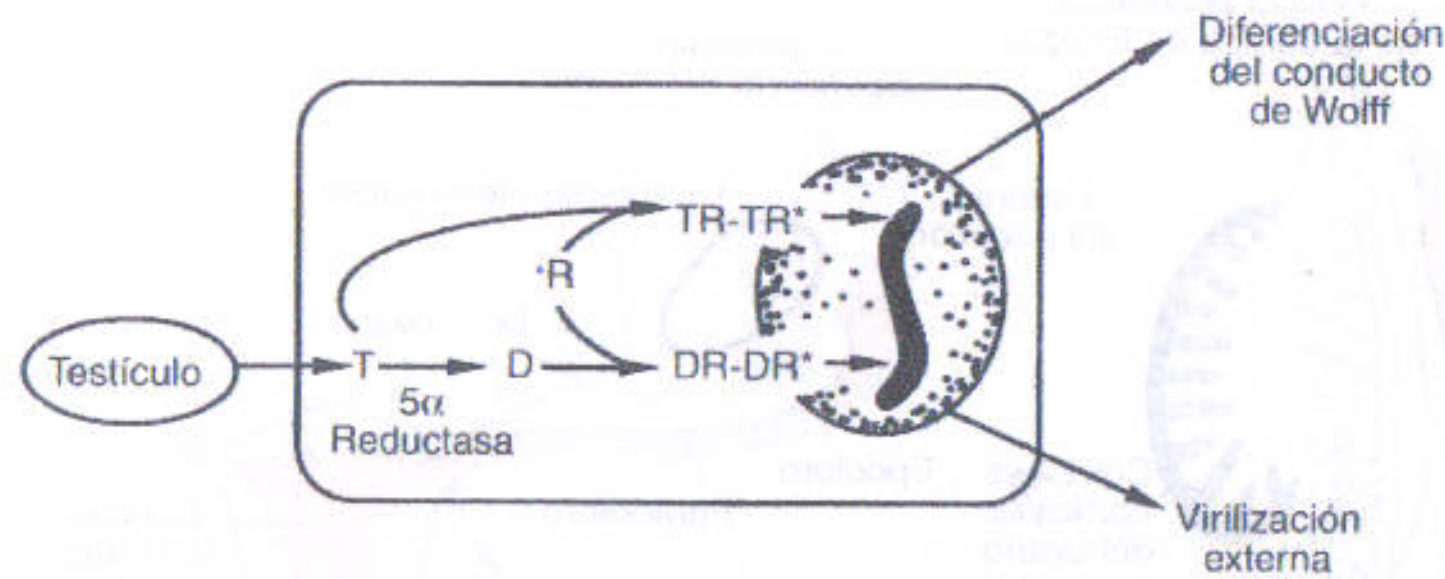


Fig. 14-25. Esquema representativo de la acción de los andrógenos a nivel celular. Los complejos receptores con testosterona (*T*) y dihidrotestosterona (*D*) interactúan con el DNA para controlar la diferenciación del conducto de Wolff y los genitales externos, respectivamente. *R*, receptor de andrógenos; *R**, complejo receptor de andrógenos transformado-hormona.

En el embrión femenino no se produce la sustancia inhibidora de Müller y por ello se mantiene el sistema de conductos paramesonéfricos, que se transforma en las trompas de Falopio y el útero. No se ha aclarado del todo cuáles son los factores que intervienen en este proceso, aunque se cree que son los estrógenos maternos, placentarios y de los ovarios fetales. Dado que no existe testosterona, el sistema de conductos mesonéfricos experimenta regresión. En ausencia de andrógenos, los genitales externos indiferenciados son estimulados por estrógenos y por diferenciación se transforman en los labios mayores, los labios menores, el clítoris y parte de la vagina (fig. 14-26).

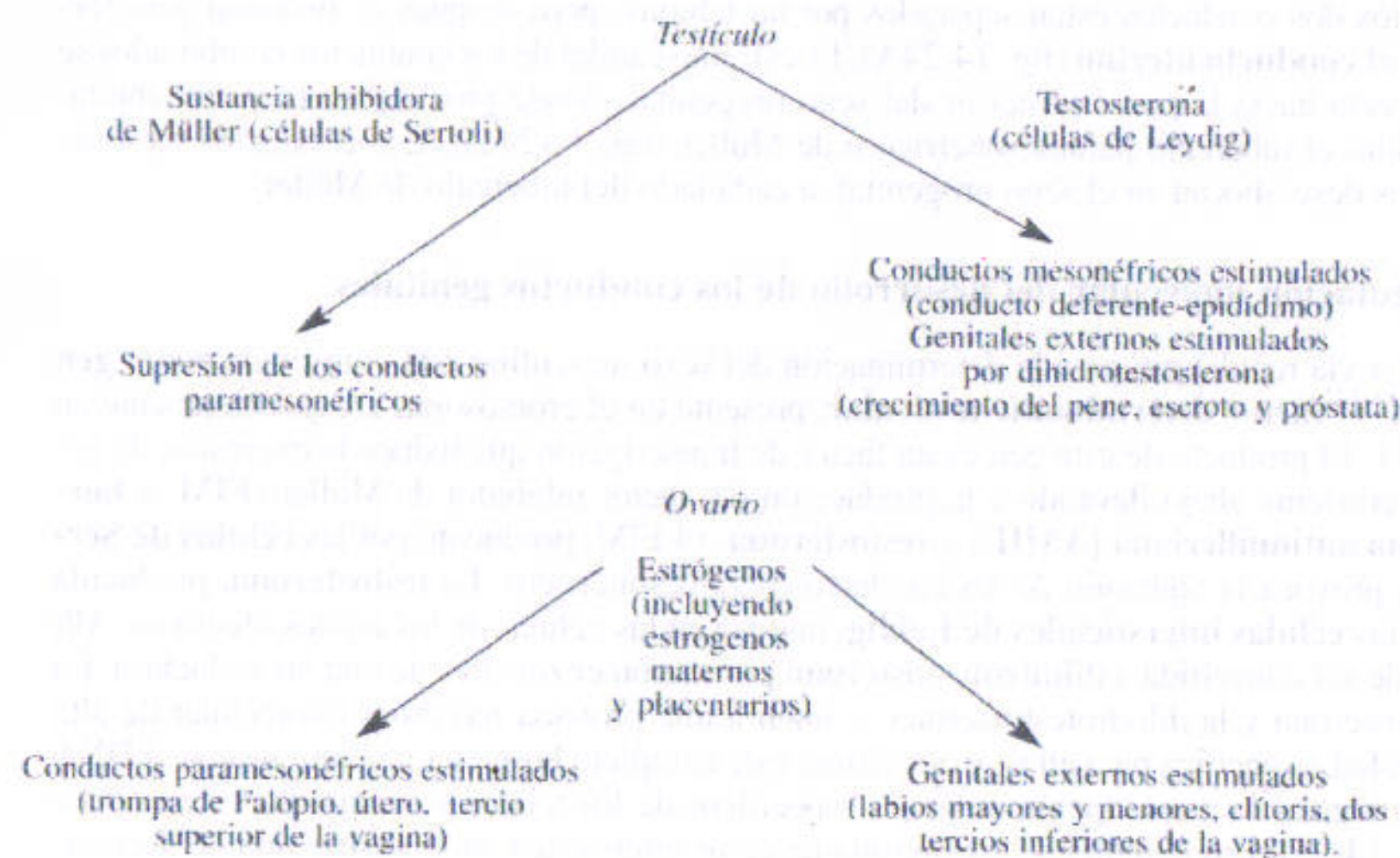


Fig. 14-26. Influencia de las glándulas sexuales sobre la futura diferenciación sexual.

Conductos genitales masculinos

Al producirse la regresión del mesonefros algunos túbulos excretores, los **túbulos epigenitales**, establecen contacto con los cordones de la rete testis y por último forman los **conductillos eferentes** del testículo (fig. 14-27). Los túbulos excretores situados en el polo caudal del testículo, los **túbulos paragenitales**, no se unen con los cordones de la rete testis (fig. 14-27B). En conjunto, los vestigios de estos conductillos se denominan **paradídimo**.

Los conductos mesonéfricos persisten, excepto en su porción más craneal denominada el **apéndice del epidídimo**. Las porciones que persisten forman los conductos genitales principales (fig. 14-27). Inmediatamente por debajo de la desembocadura de los conductillos eferentes los conductos mesonéfricos se alargan en forma considerable y se arrollan sobre sí mismos, lo que da origen a los **conductos epididimarios**. Desde la cola del epidídimo hasta la evaginación de la **vesícula seminal**, los conductos mesonéfricos adquieren una gruesa túnica muscular y se denominan **conductos deferentes**. Más allá de la vesícula seminal recibe el nombre de **conducto eyaculador**. En el varón el conducto paramesonéfrico degenera, excepto una pequeña porción de su extremo craneal, el **apéndice del testículo** (fig. 14-27B).

Conductos genitales femeninos

Los conductos paramesonéfricos se convierten en los conductos genitales principales femeninos. En un principio se identifican tres porciones en cada conducto: a) una porción cra-

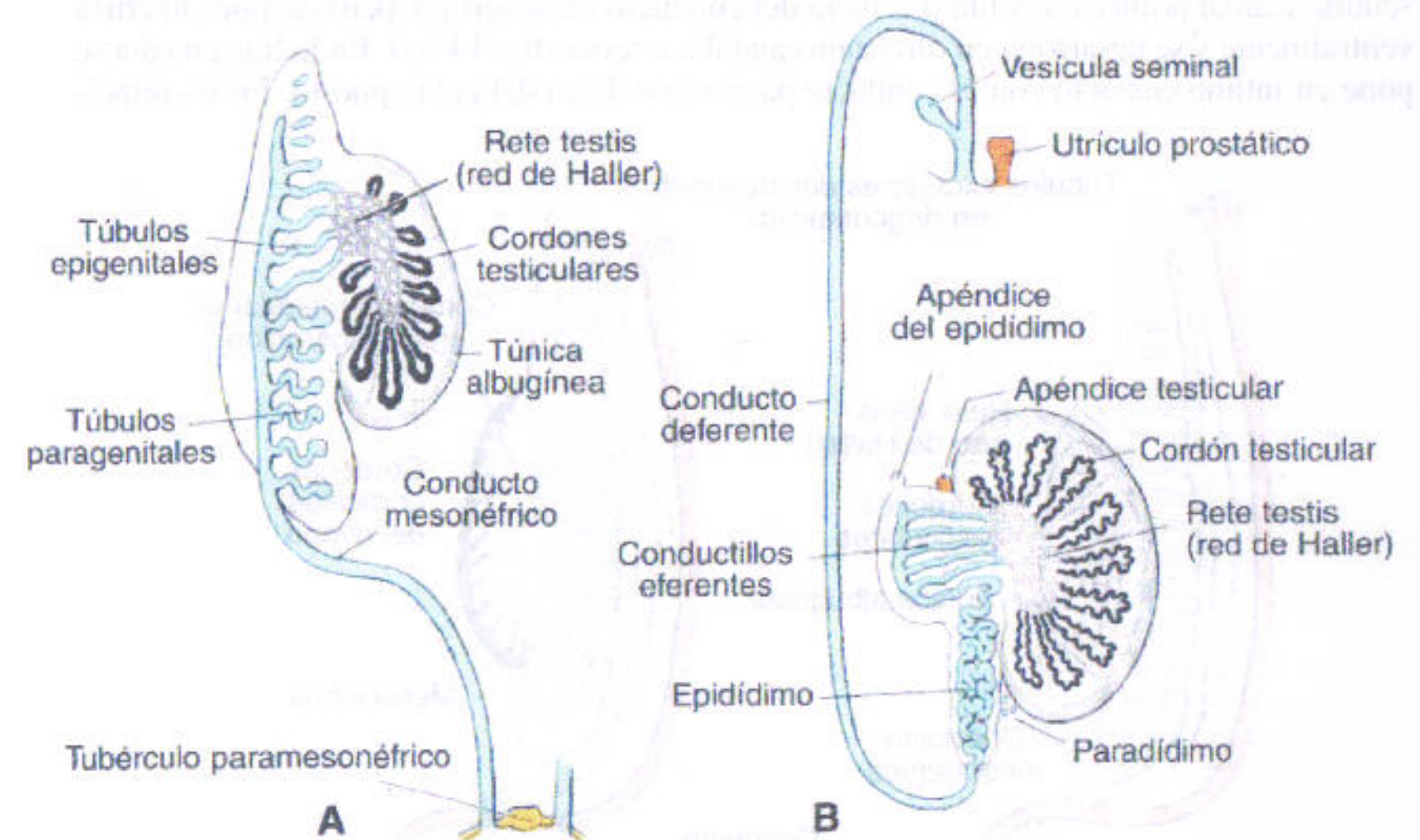


Fig. 14-27. A. Conductos genitales en el varón en el cuarto mes de desarrollo. Los segmentos craneal y caudal del sistema mesonéfrico (túbulos paragenitales) sufren regresión. B. Conducto genital después del descenso del testículo. Obsérvense los cordones testiculares en herradura, la red de Haller y los conductillos eferentes que desembocan en el conducto deferente. El paradídimo es formado por los restos de los túbulos mesonéfricos paragenitales. El conducto paramesonéfrico (de Müller) ha degenerado, excepto en el apéndice del testículo. El utrículo prostático es una evaginación de la uretra.

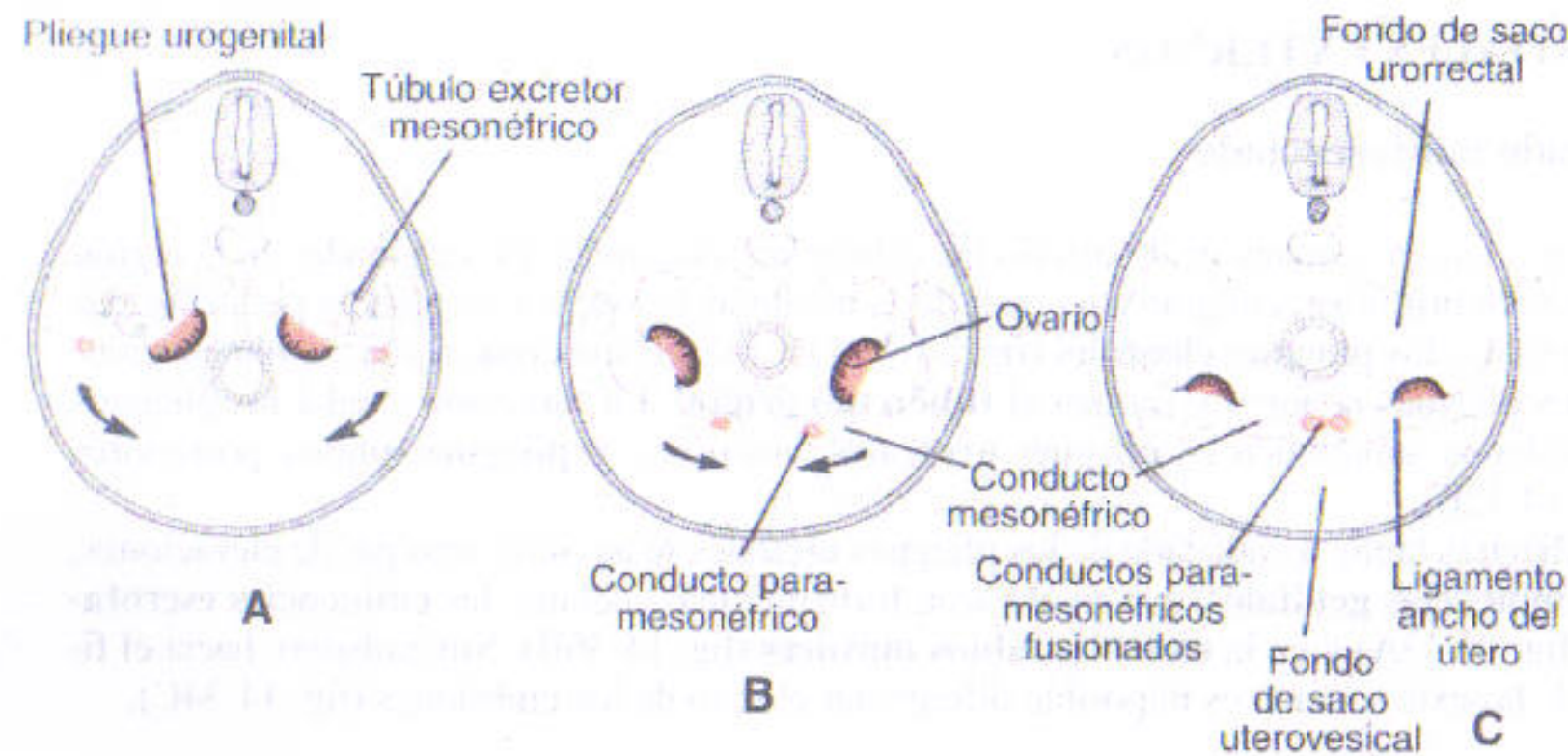


Fig. 14-28. Cortes transversales a través del pliegue urogenital en niveles progresivamente más bajos. A y B. Los conductos paramesonéfricos se aproximan el uno al otro en la línea media para fusionarse. C. Como consecuencia de esta fusión, en la pelvis se forma un pliegue transversal, el ligamento ancho del útero. Las gónadas quedan situadas en la cara posterior del pliegue transversal.

neal vertical que desemboca en la cavidad abdominal, b) una porción horizontal que cruza el conducto mesonéfrico y c) una porción caudal vertical que se fusiona con la correspondiente del lado opuesto (fig. 14-24A). Al producirse el descenso del ovario, las dos primeras porciones se convierten en la **trompa uterina** o **de Falopio** (fig. 14-24B) y las partes caudales fusionadas forman el **conducto uterino**. Cuando la segunda parte del conducto paramesonéfrico sigue una dirección caudal e interna, las crestas urogenitales poco a poco se sitúan en un plano transversal (fig. 14-28A y B). Después de que los conductos se han fusionado en la línea media, se crea un repliegue pelviano transversal ancho (fig. 14-28C). Este pliegue, que va desde las partes externas de los conductos paramesonéfricos fusionados hasta la pared pelviana, se llama **ligamento ancho del útero**. En su borde superior está la trompa de Falopio y en la superficie posterior el ovario (fig. 14-28C). El útero y los ligamentos anchos dividen a la cavidad pélvica en el **fondo de saco uterorrectal** y el **fondo de saco vesicouterino**. Los conductos paramesonéfricos fusionados dan origen al **cuerpo** y al **cuello del útero**. Están rodeados por una capa de mesénquima, que constituye la túnica muscular del útero o **miometrio**, y su revestimiento peritoneal, el **perimetrio**.

VAGINA

Poco después que el extremo macizo de los conductos paramesonéfricos ha llegado al seno urogenital (figs. 14-29A y 14-30A), dos evaginaciones macizas se extienden desde la porción pélvica del seno (figs. 14-29B y 14-30B). Estas evaginaciones, llamadas **bulbos sinovaginales**, proliferan y forman una **lámina vaginal** maciza. La proliferación continúa en el extremo craneal de la lámina, aumentando de tal manera la distancia entre el útero y el seno urogenital. Hacia el quinto mes de desarrollo la evaginación vaginal está completamente canalizada. Las prolongaciones, a manera de alas, de la vagina alrededor del extremo del útero, que forman la **cúpula vaginal**, son de origen paramesonéfrico (fig. 14-30C). De tal modo la vagina tiene doble origen, ya que el tercio superior deriva del conducto uterino y los dos tercios inferiores del seno urogenital.

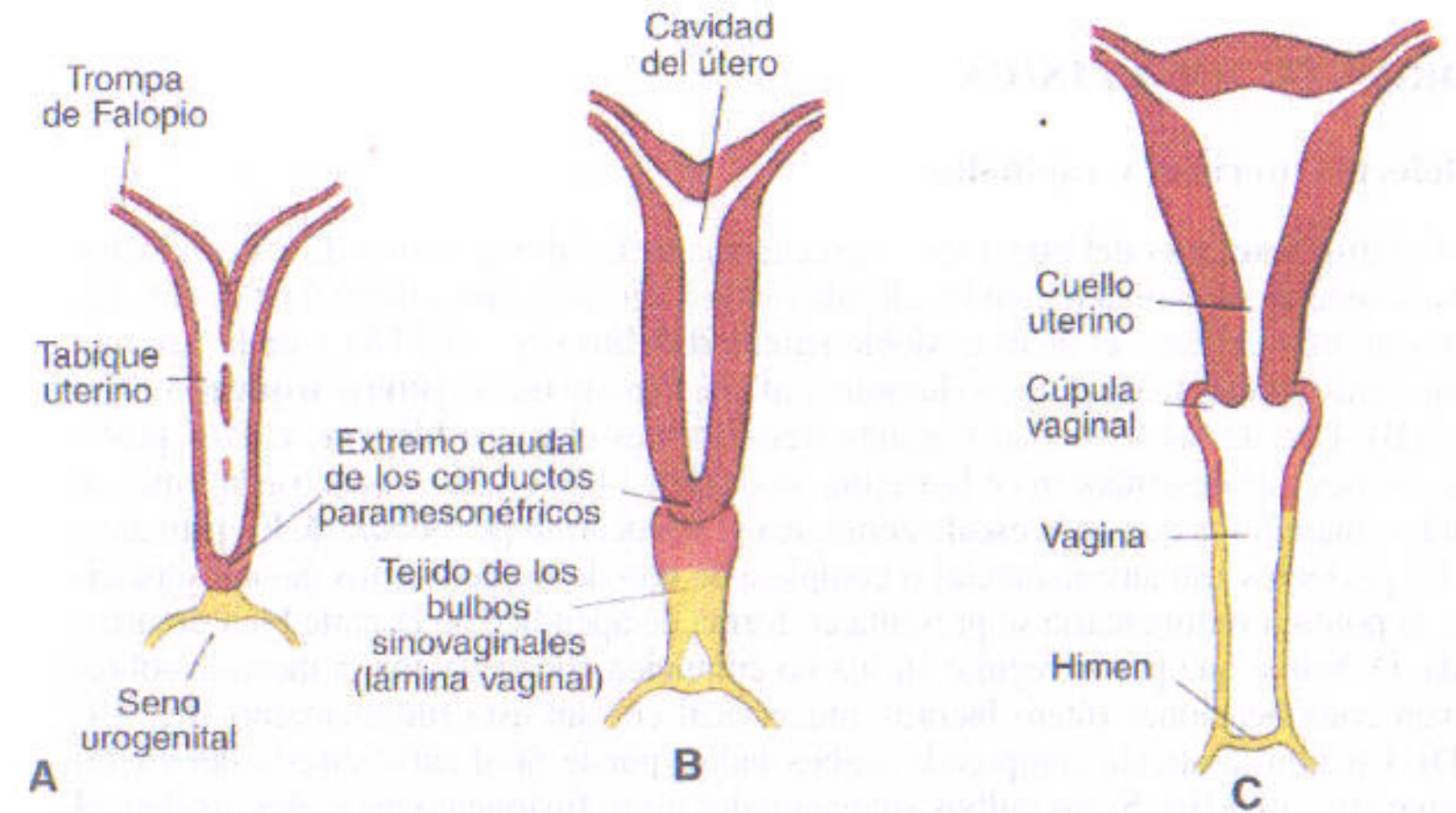


Fig. 14-29. Formación del útero y la vagina. A. A las 9 semanas. Nótese la desaparición del tabique uterino. B. Al final del tercer mes. Advértase el tejido de los bulbos sinovaginales. C. Neonato. El tercio superior de la vagina y la cúpula vaginal se forman por vacuolización del tejido paramesonéfrico y la porción inferior de la vagina por vacuolización de los bulbos sinovaginales.

El interior de la vagina permanece separado del interior del seno urogenital por una lámina delgada, el **himen** (figs. 14-29C y 14-30C), que consiste en el revestimiento epitelial del seno y una delgada capa de células vaginales, y generalmente se forma un pequeño orificio durante la vida perinatal.

En la mujer pueden encontrarse algunos restos de los túbulos excretores craneales y caudales, que se localizan en el mesoovario, donde forman el **epoóforo** y el **paraóforo**, respectivamente (fig. 14-24B). El conducto mesonéfrico desaparece por completo, excepto una pequeña porción craneal que se encuentra en el epoóforo y, en ocasiones, una pequeña porción caudal que puede observarse en la pared del útero o de la vagina. Es posible que más adelante forme un quiste, llamado **quiste de Gartner** (fig. 14-24B).

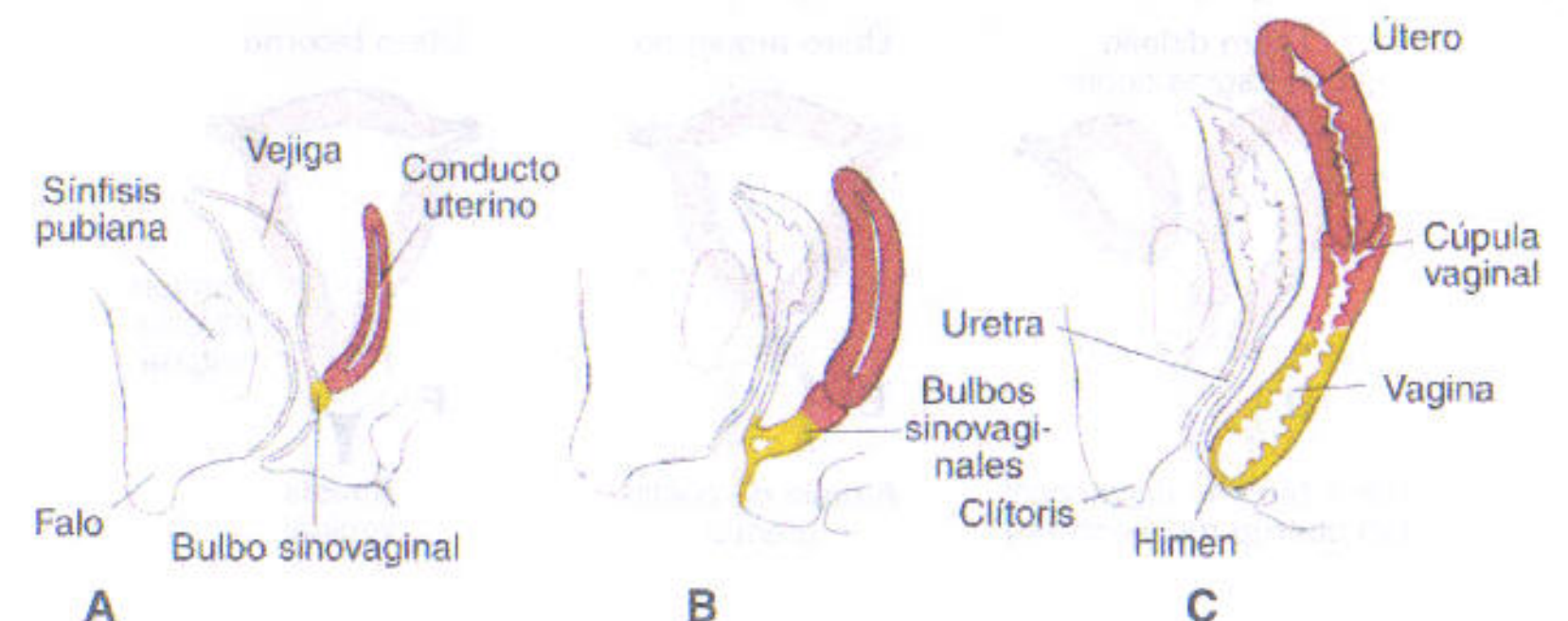


Fig. 14-30. Cortes sagitales para mostrar la formación del útero y la vagina en diversas etapas de desarrollo. A. Nueve semanas. B. Fines del tercer mes. C. Neonato.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Defectos uterinos y vaginales

Las **duplicaciones del útero** son consecuencia de la falta de fusión de los conductos paramesonéfricos en una región localizada o a lo largo de la línea normal de fusión. En su forma más extrema el útero es doble (**útero didelfo**) (fig. 14-31A) y en la variante menos grave presenta un pequeño hundimiento en la parte media (**útero arqueado**) (fig. 14-31B). Una de las anomalías bastante frecuentes es el **útero bicornue**, el cual posee dos cuernos que desembocan en la vagina única (fig. 14-31C). Este estado es normal en muchos mamíferos que en la escala zoológica se encuentran por debajo de los primates.

En pacientes con atresia parcial o completa de uno de los conductos paramesonéfricos, la porción rudimentaria se presenta en forma de apéndice de la parte bien desarrollada. Debido a que por lo regular su luz no comunica con la vagina, a menudo sobrevienen complicaciones (útero bicornue unicervical con un asta rudimentaria) (fig. 14-31D). Cuando la atresia comprende ambos lados, puede producirse atresia del cuello uterino (fig. 14-31E). Si los bulbos sinovaginales no se fusionan o no se desarrollan, el resultado será la duplicación de la vagina o atresia vaginal, respectivamente (fig. 14-31A y F). En el último caso, el orificio del cuello del útero está rodeado generalmente por un pequeño saco vaginal, originado en los conductos paramesonéfricos.

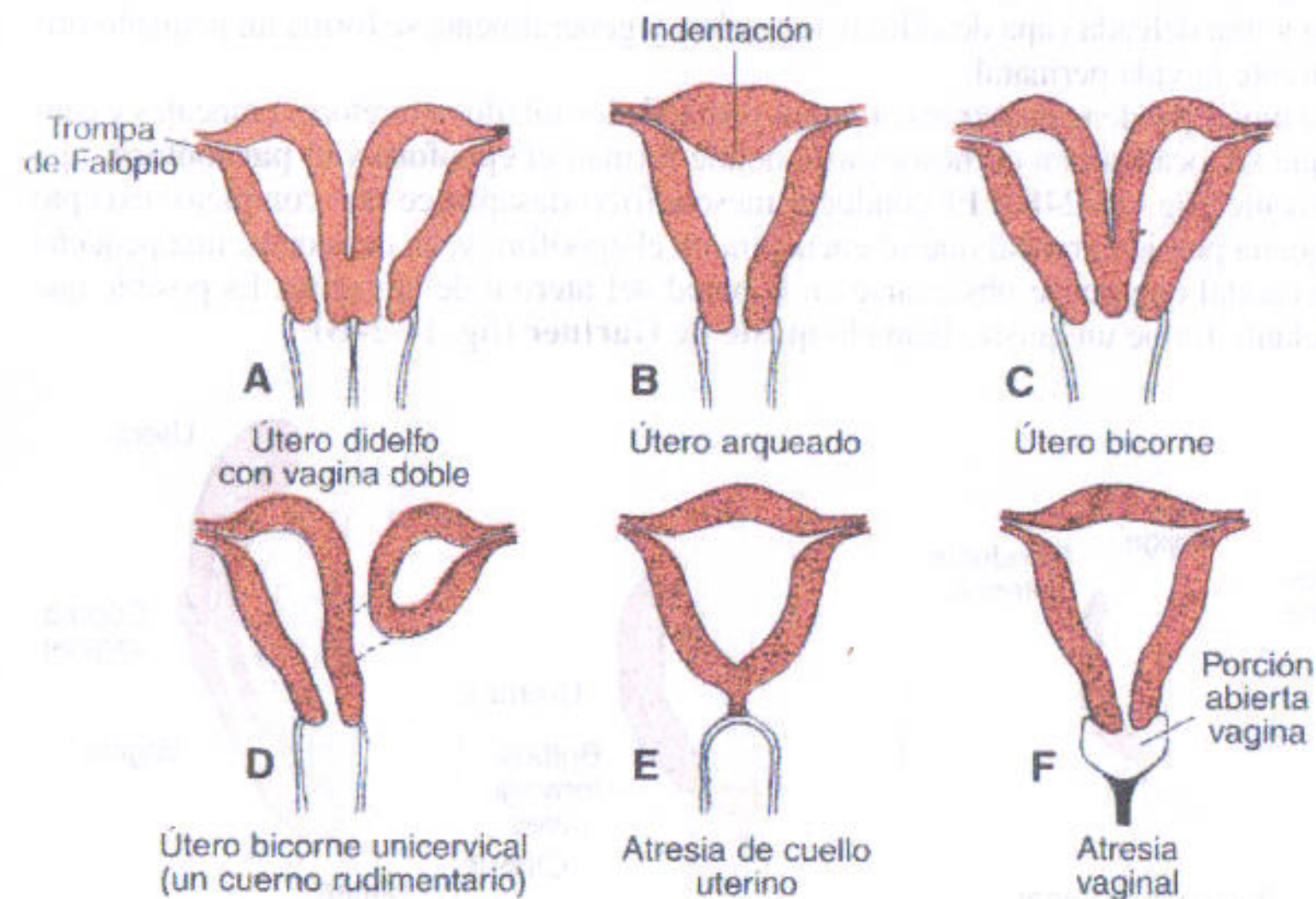


Fig. 14-31. Principales anomalías del útero y la vagina, ocasionadas por persistencia del tabique uterino u obliteración de la luz del conducto uterino.

GENITALES EXTERNOS

Período indiferenciado

En la tercera semana de desarrollo las células mesenquimáticas, originadas en la región de la línea primitiva, emigran alrededor de la membrana cloacal y forman un par de ligeras eminencias, los **pliegues cloacales** (fig. 14-32A). En dirección craneal a la membrana cloacal los pliegues se unen y forman el **tubérculo genital**. En dirección caudal los pliegues cloacales se subdividen en **pliegues uretrales**, anteriores, y **pliegues anales**, posteriores (fig. 14-32B).

Mientras tanto, a cada lado de los pliegues uretrales se advierte otro par de elevaciones, las **eminencias genitales**, que en el varón formarán más adelante las **eminencias escrotales** (fig. 14-33A) y en la mujer los **labios mayores** (fig. 14-36B). Sin embargo, hacia el final de la sexta semana es imposible diferenciar el sexo de los embriones (fig. 14-34C).

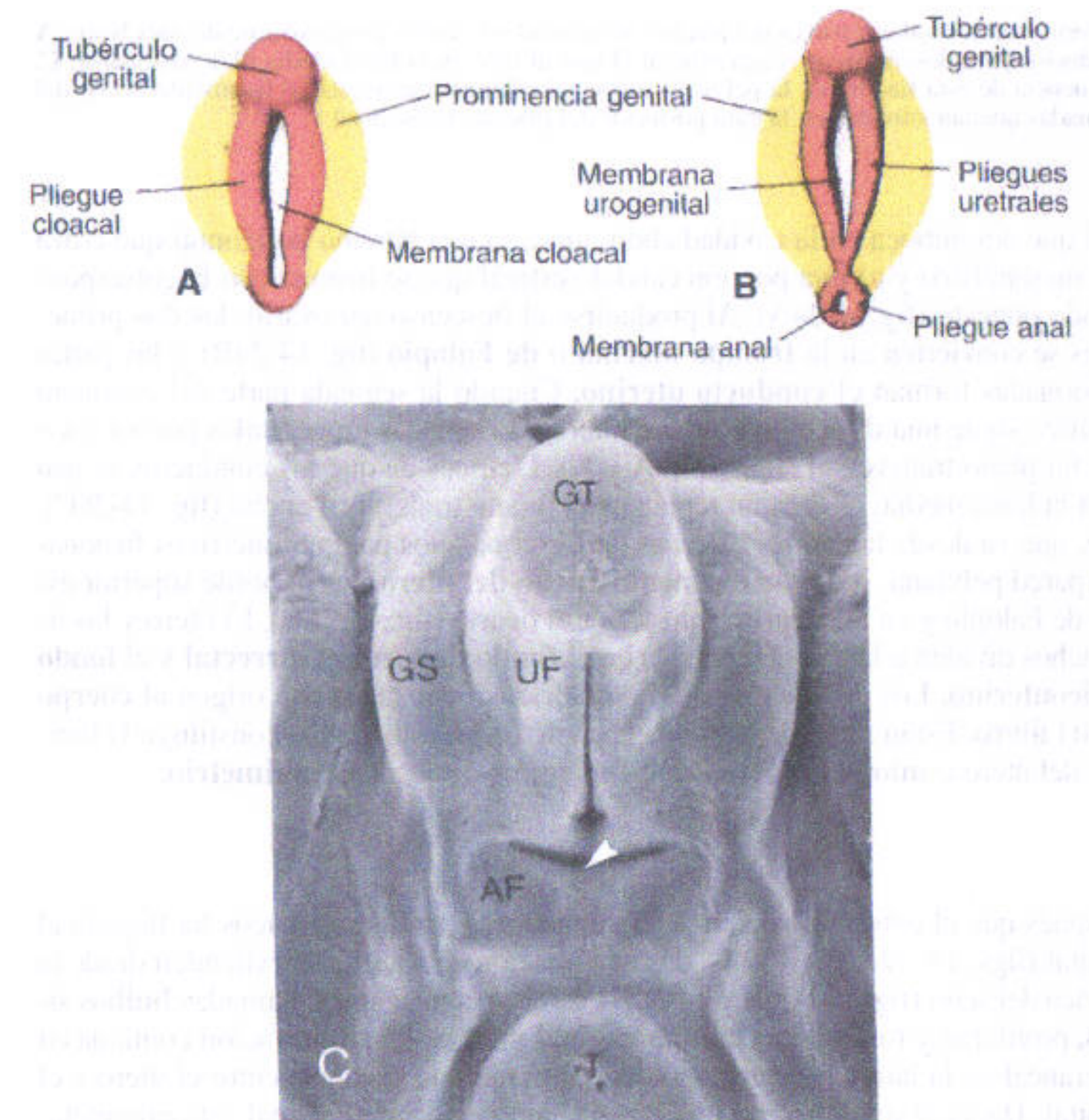


Fig. 14-32. A y B. Período indiferenciado de los genitales externos. A. Aproximadamente a las 4 semanas. B. Alrededor de las 6 semanas. C. Micrografía electrónica de barrido de los genitales externos de un embrión humano, a las 7 semanas de desarrollo, aproximadamente. AF, pliegue anal; punta de flecha, orificio anal; GS, prominencia genital; GT, tubérculo genital; T, cola; y UF, pliegue uretral.

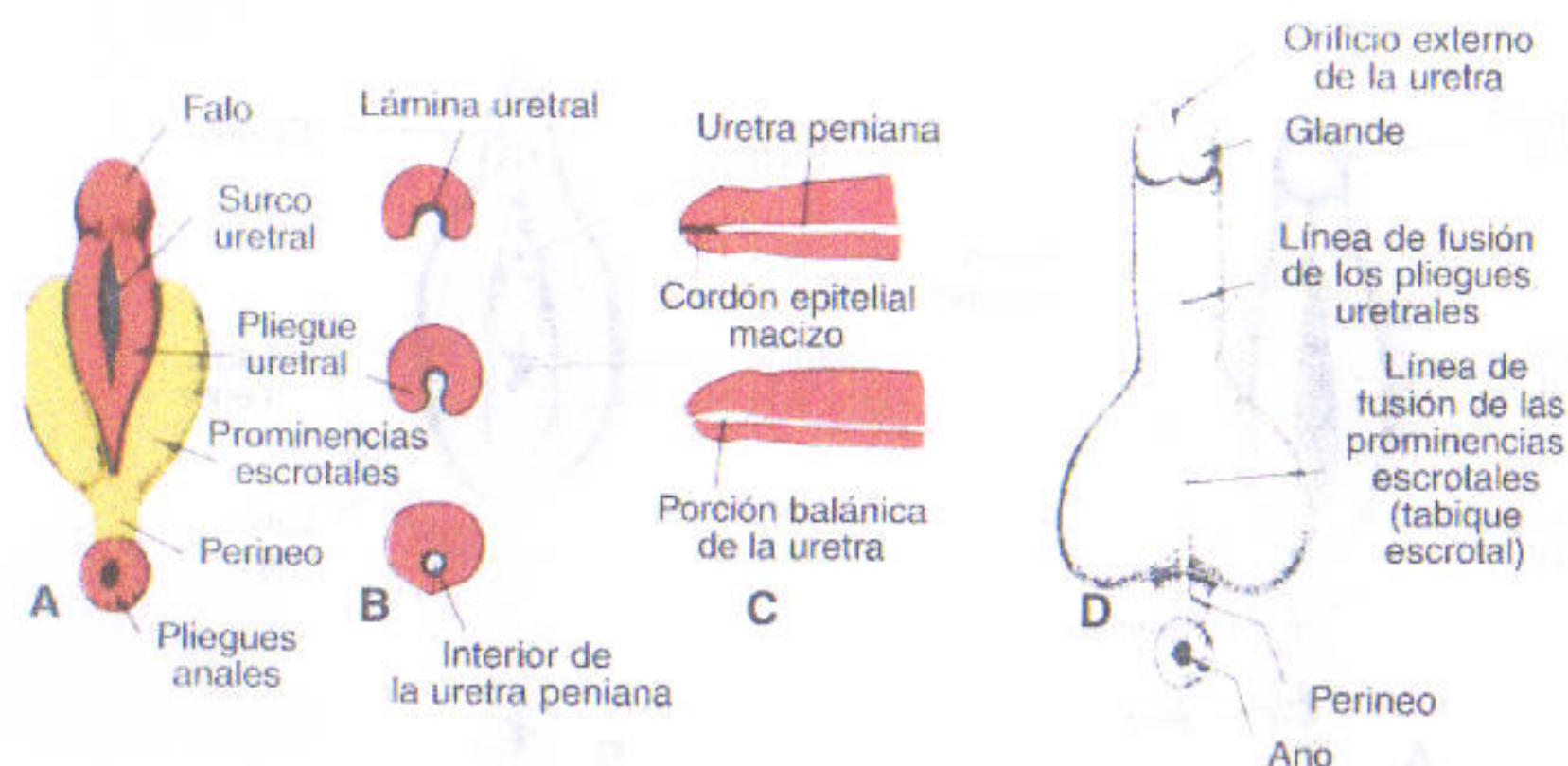


Fig. 14-33. A. Desarrollo de los genitales externos masculinos a las 10 semanas de vida intrauterina. Observe el profundo surco uretral limitado por los pliegues uretrales. B. Cortes transversales por el falo durante la formación de la uretra peniana. El surco urogenital es cubierto a manera de puente por los pliegues uretrales. C. Desarrollo de la porción balánica de la uretra peniana. D. En el recién nacido.

Genitales externos masculinos

El desarrollo de los genitales externos masculinos se halla bajo la influencia de los andrógenos secretados por los testículos fetales y se caracteriza por el alargamiento rápido del tubérculo genital que en esta etapa se denomina **falo** (figs. 14-33A y 14-34A). Al alargarse, el falo tira hacia adelante los pliegues uretrales de manera que forman las paredes laterales del **surco uretral**. Este surco se extiende a lo largo de la porción caudal del falo alargado, pero no llega a la porción más distal llamada glándula. El revestimiento epitelial del surco es de origen endodérmico y forma la **lámina uretral** (fig. 14-33B).

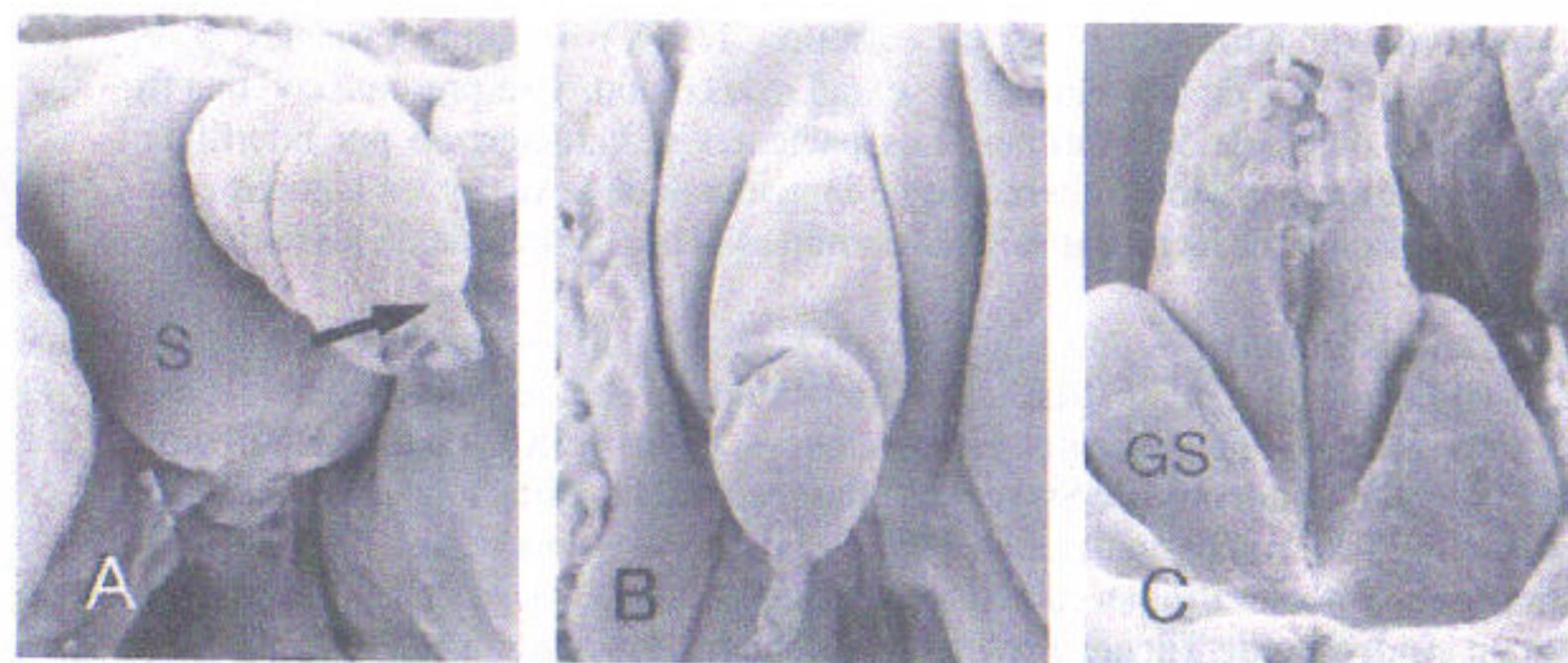


Fig. 14-34. A. Genitales externos en un feto de sexo masculino a las 14 semanas de vida intrauterina, que muestran la fusión de las prominencias escrotales (S). Flecha, fragmento epitelial. B y C. Vistas dorsal y ventral de los genitales de un feto de 11 semanas, de sexo femenino. En este periodo el tubérculo genital es más largo que en el varón (A) y las prominencias genitales (GS) no se han fusionado.

Hacia el final del tercer mes los dos pliegues uretrales se cierran sobre la lámina uretral, lo cual origina la **uretra peniana** (figs. 14-33B y 14-34A). Este conducto no llega hasta el extremo del falo. La porción más distal de la uretra se forma durante el cuarto mes, cuando las células ectodérmicas de la punta del glándula se introducen y forman un cordón epitelial corto. Este cordón ulteriormente experimenta canalización y forma el **meato uretral externo** (fig. 14-33C).

Las eminencias genitales, que en el varón se denominan eminencias escrotales, están situadas en un principio en la región inguinal. Al producirse el desarrollo ulterior se desplazan en sentido caudal, y cada una de ellas forma la mitad del escroto; están separadas entre sí por el **tabique** o **rafe escrotal** (figs. 14-33D y 14-34A).

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Defectos en los genitales masculinos

El **hipospadias** es una anomalía que se produce cuando la fusión de los pliegues uretrales es incompleta y se observan en la cara ventral del pene aberturas anormales de la uretra, por lo general cerca del glándula, a lo largo del cuerpo del pene o cerca de su base (fig. 14-35). El defecto se presenta en tres de cada 1000 nacimientos. En casos poco frecuentes el meato uretral puede estar localizado en el rafe escrotal. Cuando falta por completo la fusión de los pliegues uretrales, se forma una hendidura sagital de gran tamaño que corre a lo largo del pene y del escroto. En estos casos los pliegues escrotales se asemejan mucho a los labios mayores de la mujer.

En el **epispadias**, rara anomalía (1/30.000 nacimientos), la desembocadura del meato de la uretra se encuentra en el dorso del pene. En lugar de haberse desarrollado en el borde anterior de la membrana cloacal, el tubérculo genital parece haberse formado en la región del tabique urorectal. En consecuencia, parte de la membrana cloacal ocupa un sitio craneal con respecto al tubérculo genital, y cuando esta membrana se rompe la desembocadura del seno urogenital se sitúa en la porción craneal del pene (fig. 14-35C). Aun cuando esta anomalía puede presentarse como un defecto aislado, con frecuencia se acompaña de extrofia vesical.

La **extrofia vesical**, que se observa con frecuencia en combinación con epispadias, es un estado en el cual la mucosa de la pared posterior de la vejiga queda expuesta al exterior (figs. 14-16A y 14-35C). En condiciones normales la pared abdominal que se encuentra por delante de la vejiga está formada por el mesodermo de la línea primitiva, que emigra alrededor de la membrana cloacal. Cuando no se produce esta migración, la rotura de la membrana cloacal puede extenderse en dirección craneal, produciéndose de tal modo extrofia vesical.

El **micropene** resulta del insuficiente estímulo androgénico para el crecimiento de los genitales externos. Habitualmente la condición es causada por hipogonadismo primario o por disfunción hipotalámica o hipofisaria. Por definición, el pene, medido a lo largo de la superficie dorsal desde el pubis hasta la punta, mientras se lo mantiene extendido contra una resistencia, tiene una longitud con un desvío estándar de 2,5 por debajo de la media. El **pene bífido** o **pene doble** puede producirse por división del tubérculo genital.

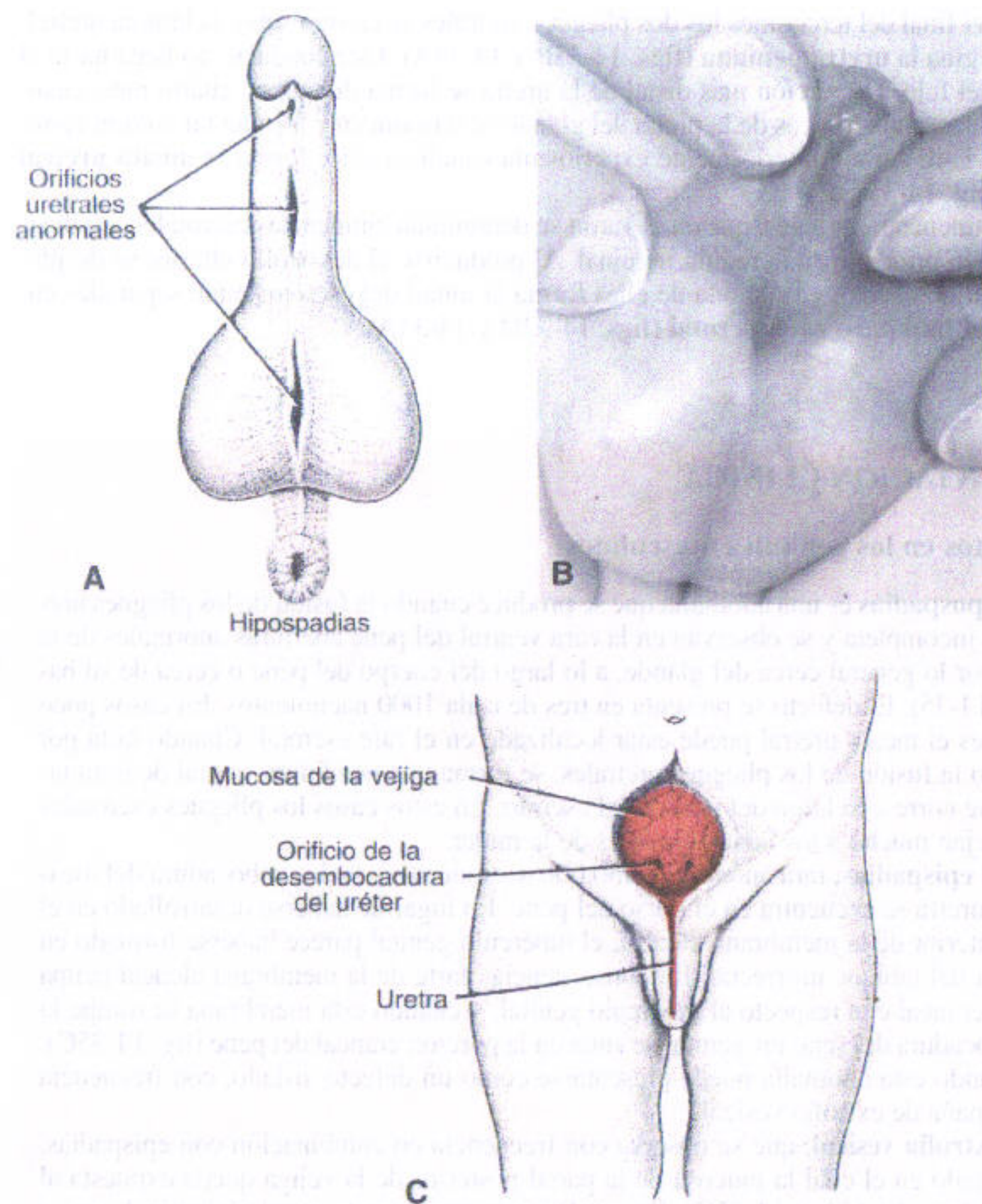


Fig. 14-35. A. Diversos sitios que pueden ocupar los orificios uretrales anormales en el hipospadias. B. Paciente con hipospadias. La uretra desemboca en la superficie ventral del pene. C. Epispadias combinado con extrofia vesical. La mucosa de la vejiga urinaria queda al descubierto.

Genitales externos femeninos

No se conocen con claridad los factores que gobiernan el desarrollo de los genitales externos en femeninos, pero es muy probable que los estrógenos desempeñen un papel (véase fig 14-26). El tubérculo genital se alarga apenas un poco y forma el **clítoris** (figs. 14-34B y 14-36A); los pliegues uretrales no se fusionan como ocurre con el varón, sino que se transforman en los **labios menores**. Las eminencias genitales se agrandan y forman los **la-**

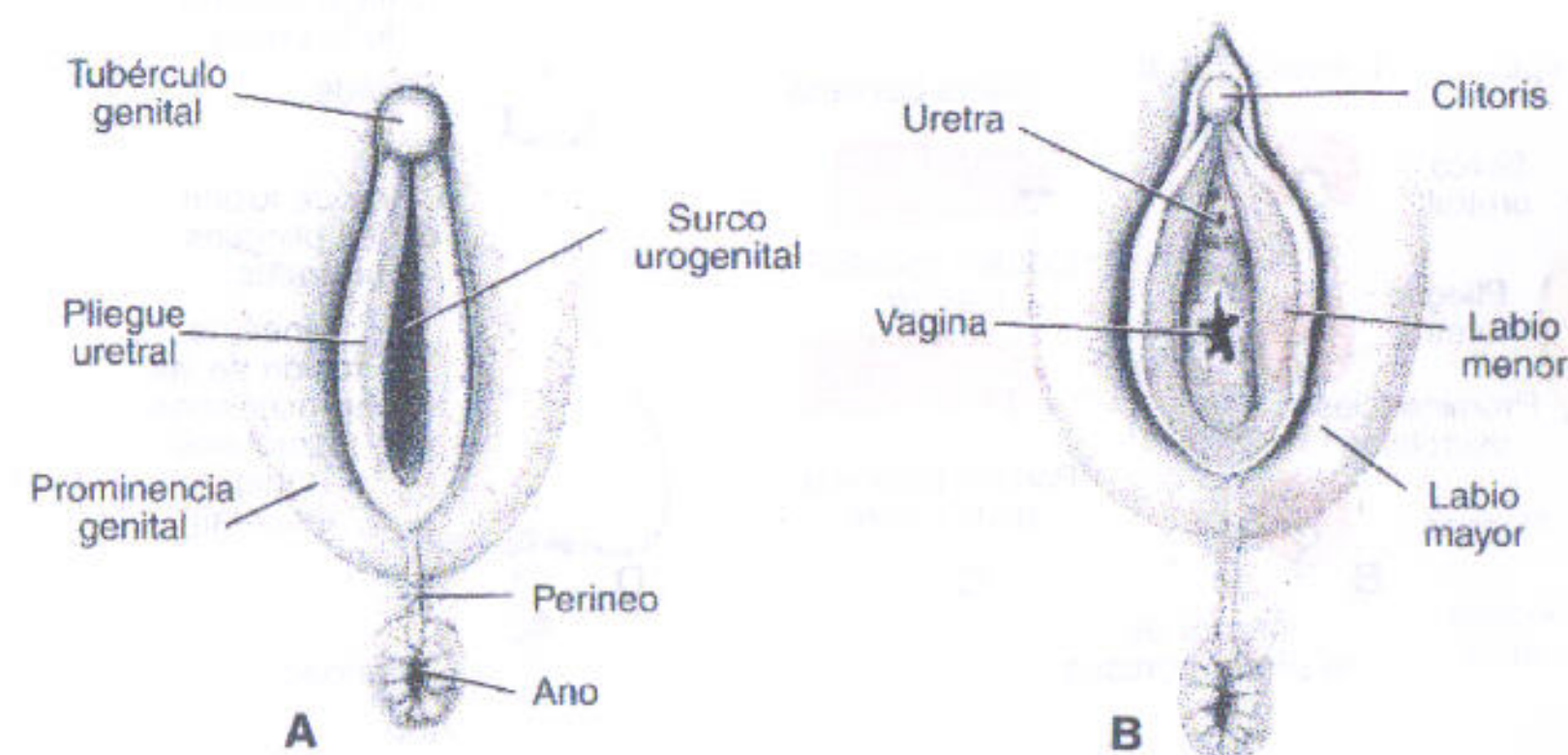


Fig. 14-36. Desarrollo de los genitales externos femeninos a los 5 meses de vida intrauterina (A) y en el momento del nacimiento (B).

bios mayores. El surco urogenital queda abierto y forma el **vestíbulo** (figs. 14-34C y 14-36B). Si bien en la mujer el tubérculo genital no se alarga mucho, es más grande que en el varón durante los primeros periodos del desarrollo (fig. 14-34A y B). En efecto, la utilización de la longitud del tubérculo (controlado con ecografía) como parámetro ha llevado a errores de identificación del sexo durante el tercero y el cuarto mes de la gestación.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Defectos en la diferenciación sexual

El **síndrome de Klinefelter** con un cariotipo 47,XXY (u otras variantes, p. ej., XXXY) es la anomalía de diferenciación sexual más común, y se presenta con una frecuencia de uno por cada 500 varones. Los pacientes se caracterizan por infertilidad, ginecomastia, diverso grado de alteración de la maduración sexual y, en algunos casos, hipoandrogenización. El factor causal más común es la no disyunción de los homólogos XX.

La **disgenesia gonadal** es una condición en la cual faltan los ovocitos y los ovarios aparecen como gónadas "en estrías". Los individuos tienen fenotipo femenino, pero pueden tener diversos complementos cromosómicos, inclusive XY. La **disgenesia gonadal femenina XY (síndrome de Swyer)** es consecuencia de mutaciones puntuales o deleciones del gen *SRY*. Los individuos parecen ser mujeres normales, pero no tienen menstruaciones y no desarrollan caracteres sexuales secundarios en la pubertad. Los pacientes con **síndrome de Turner** presentan también disgenesia gonadal. Tienen un cariotipo 45,X y baja estatura, paladar ojival, membrana cervical, tórax en escudo, anomalías cardíacas y renales, y pezones invertidos (fig. 14-37). La ausencia de ovocitos en los casos con 45,X se debe a un incremento de su pérdida y no a anomalías de las células germinativas.

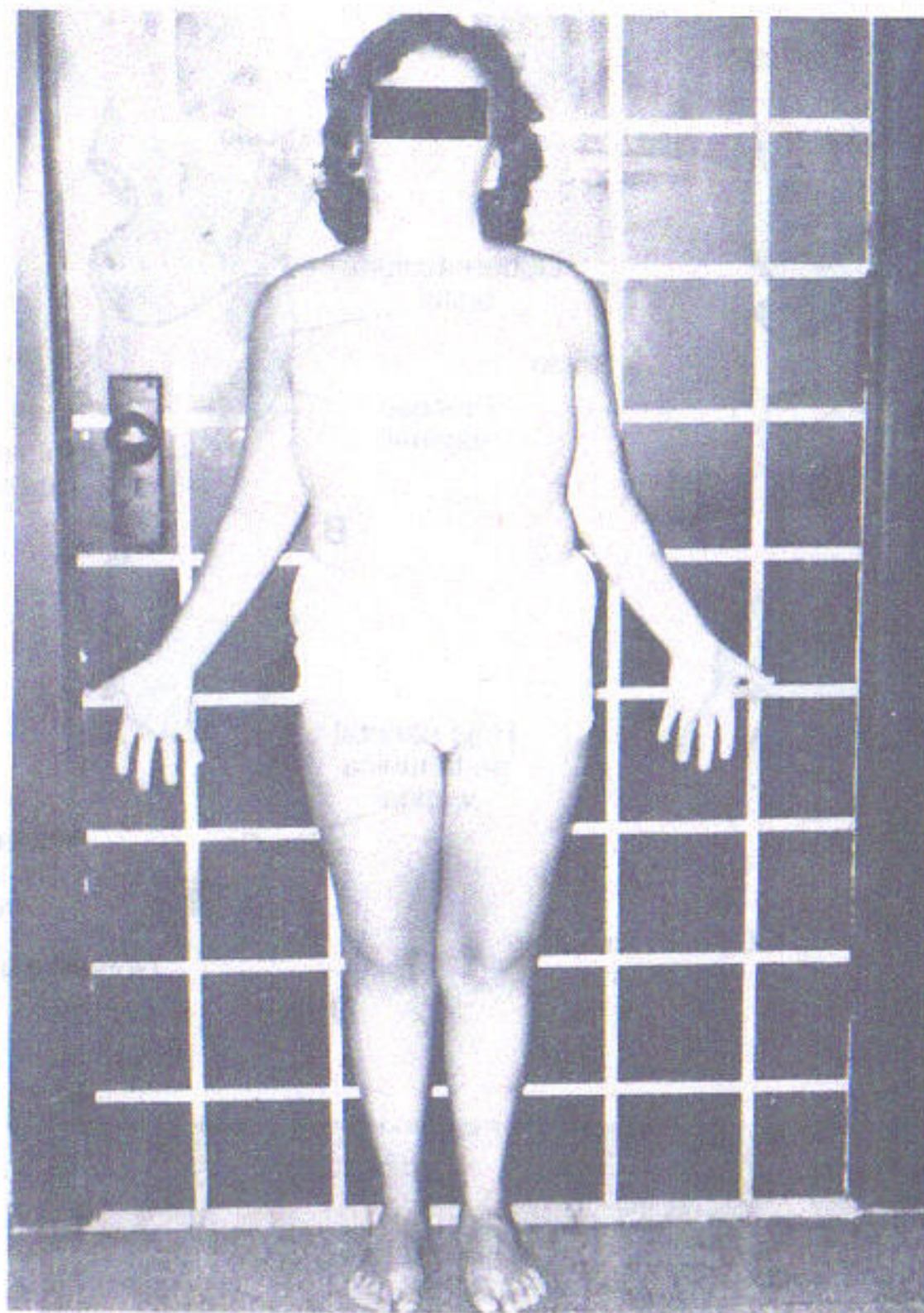


Fig. 14-37. Paciente con síndrome de Turner, que se caracteriza por el complemento cromosómico 45,X. Observe la falta de maduración sexual. Otras características típicas son: membrana cervical, tórax ancho con pezones muy separados y baja estatura.

Dado que el desarrollo sexual femenino y masculino comienza de manera idéntica, no sorprende que se produzcan anomalías en la diferenciación y la determinación del sexo. En algunos casos estas anomalías producen individuos con características de ambos sexos, que reciben el nombre de **hermafroditas**. Los hermafroditas verdaderos tienen tejido testicular y ovárico que por lo común se encuentra combinado en un ovotestis. En el 70% de los casos el cariotipo es 46,XX y por lo general existe el útero. Los genitales externos son ambiguos o predominantemente femeninos, lo que hace que en la mayoría de los casos estas personas sean criadas como mujeres.

En los estados de **seudohermafroditismo** el sexo genotípico está oculto por el aspecto fenotípico muy semejante al sexo opuesto. Si el pseudohermafrodita tiene testículos, se dice que es un pseudohermafrodita masculino; si tiene ovarios se llama pseudohermafrodita femenino.

La causa más común del **seudohermafroditismo femenino** es la **hiperplasia suprarrenal congénita (síndrome adrenogenital)**. Las anomalías bioquímicas de las glándulas suprarrenales reducen la producción de hormonas esteroides y aumentan la hormona adrenocorticotrófica (ACTH). En la mayor parte de los casos, la 21-hidroxilación es inhibida, de modo tal que la 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) no es convertida a 11-deoxicortisol. Los niveles de ACTH se incrementan en respuesta a la producción deficiente de cortisol, que lleva a un aumento en cantidades creciente de 17-OHP. A su vez, hay una excesiva producción de andrógenos. Las pacientes tienen complemento cromosómico de 46,XX, núcleos cromatina positivos y poseen ovarios, pero la producción excesiva de andrógenos hace que los genitales externos se desarrollen en dirección masculina. La masculinización puede variar desde un aumento de volumen del clítoris hasta genitales de aspecto casi masculino (fig. 14-38). A menudo hay hipertrofia del clítoris, fusión parcial de los labios mayores que produce aspecto de escroto, y seno urogenital pequeño persistente.

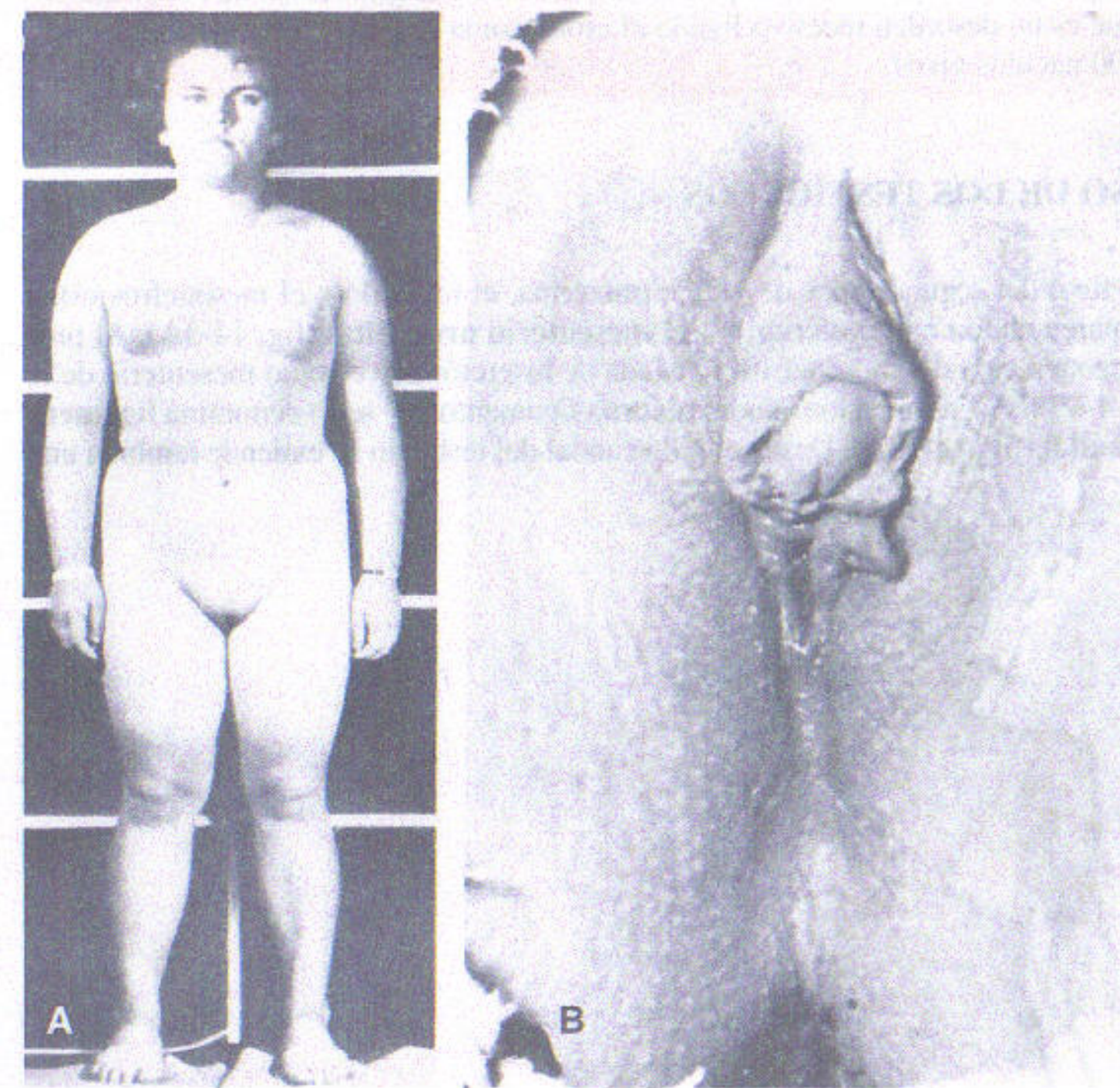


Fig. 14-38. A. Paciente con pseudohermafroditismo femenino causado por hiperplasia suprarrenal congénita (síndrome adrenogenital). B. Los genitales externos muestran fusión de los labios mayores e hipertrofia del clítoris.

Los **pseudohermafroditas masculinos** presentan complemento cromosómico de 46,XY y por lo general sus células son cromatina negativas. Se considera como causa la producción insuficiente de hormonas androgénicas y de factor inhibidor de Müller. Los caracteres sexuales internos y externos varían considerablemente, según el grado de desarrollo de los genitales externos y la presencia de derivados paramesonéfricos.

En el **síndrome de insensibilidad a los andrógenos** (antes conocido como **síndrome de feminización testicular**), los pacientes tienen complemento cromosómico 46,XY, pero su aspecto externo es el de mujeres normales (fig. 14-39). Este desorden es el resultado de una falta de receptores androgénicos o una falla en los tejidos para responder al complejo receptor-dihidrotestosterona. En consecuencia, los andrógenos producidos por los testículos no son efectivos para inducir la diferenciación de los genitales masculinos. Dado que estos pacientes poseen testículos y hay factor inhibidor de Müller, se produce la inhibición del sistema paramesonéfrico y no se observan trompas de Falopio ni útero. La vagina es corta y termina en un saco ciego. A menudo se encuentran los testículos en las regiones inguinal o de los pliegues genitales, pero sin espermatogénesis. Además, aumenta el riesgo de formación de tumores en estas estructuras, y el 33% de los pacientes es probable que presenten procesos malignos antes de los 50 años. El síndrome es un desorden recesivo ligado al cromosoma X, que se observa en uno de cada 20.000 nacidos vivos.

DESCENSO DE LOS TESTÍCULOS

Hacia el final del segundo mes de vida intrauterina, el testículo y el mesonefros están unidos a la pared abdominal posterior por el **mesenterio urogenital** (fig. 14-3A). Al producirse la degeneración del mesonefros, la banda de inserción sirve como mesenterio de la gónada (fig. 14-28B). En dirección caudal se torna ligamentoso y se lo denomina **ligamento genital caudal** (fig. 14-40A). Desde el polo caudal del testículo se extiende también una



Fig. 14-39. A. Paciente con síndrome de feminización testicular (síndrome de insensibilidad a los andrógenos), que se caracteriza por complemento cromosómico 46, XY.

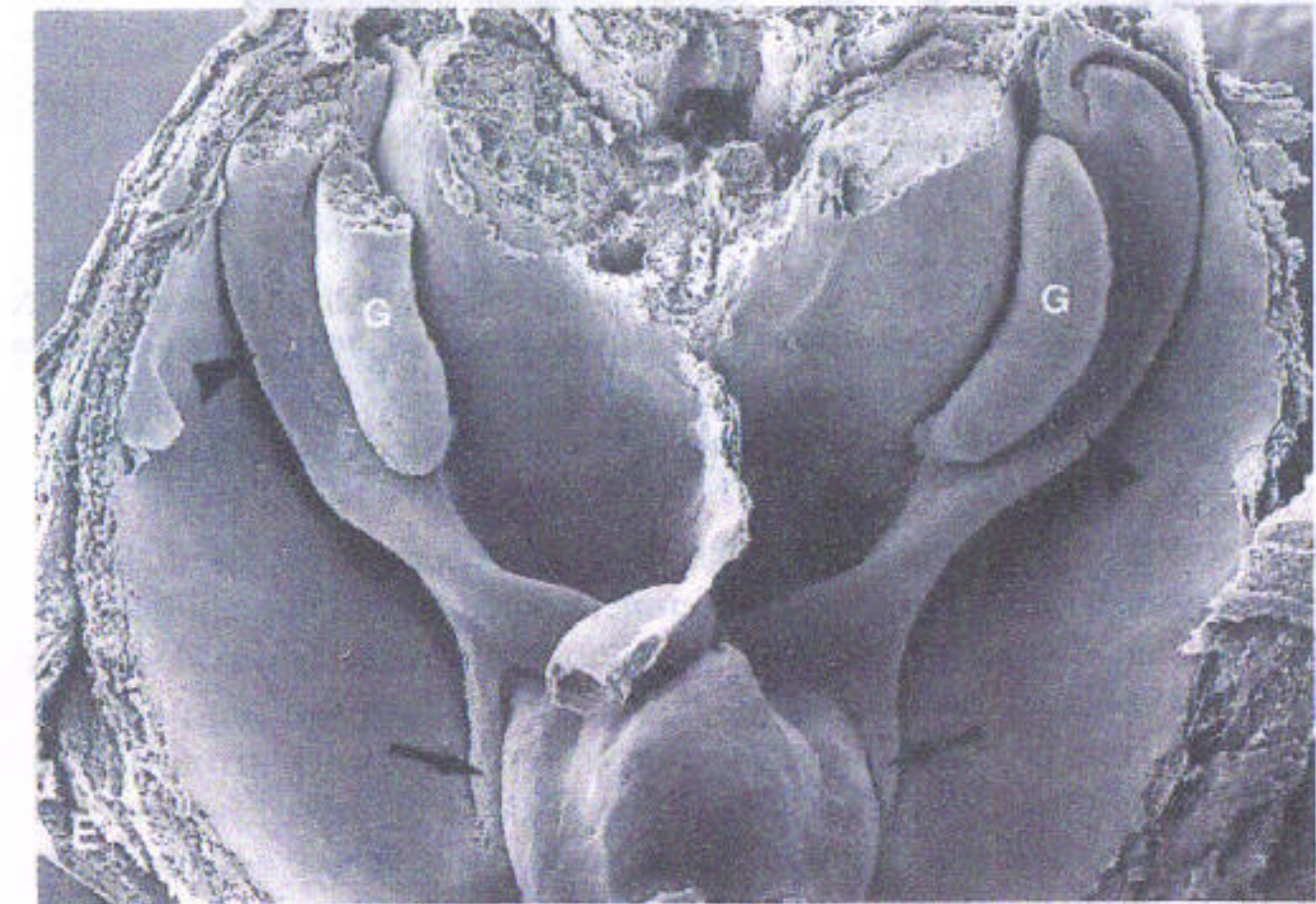
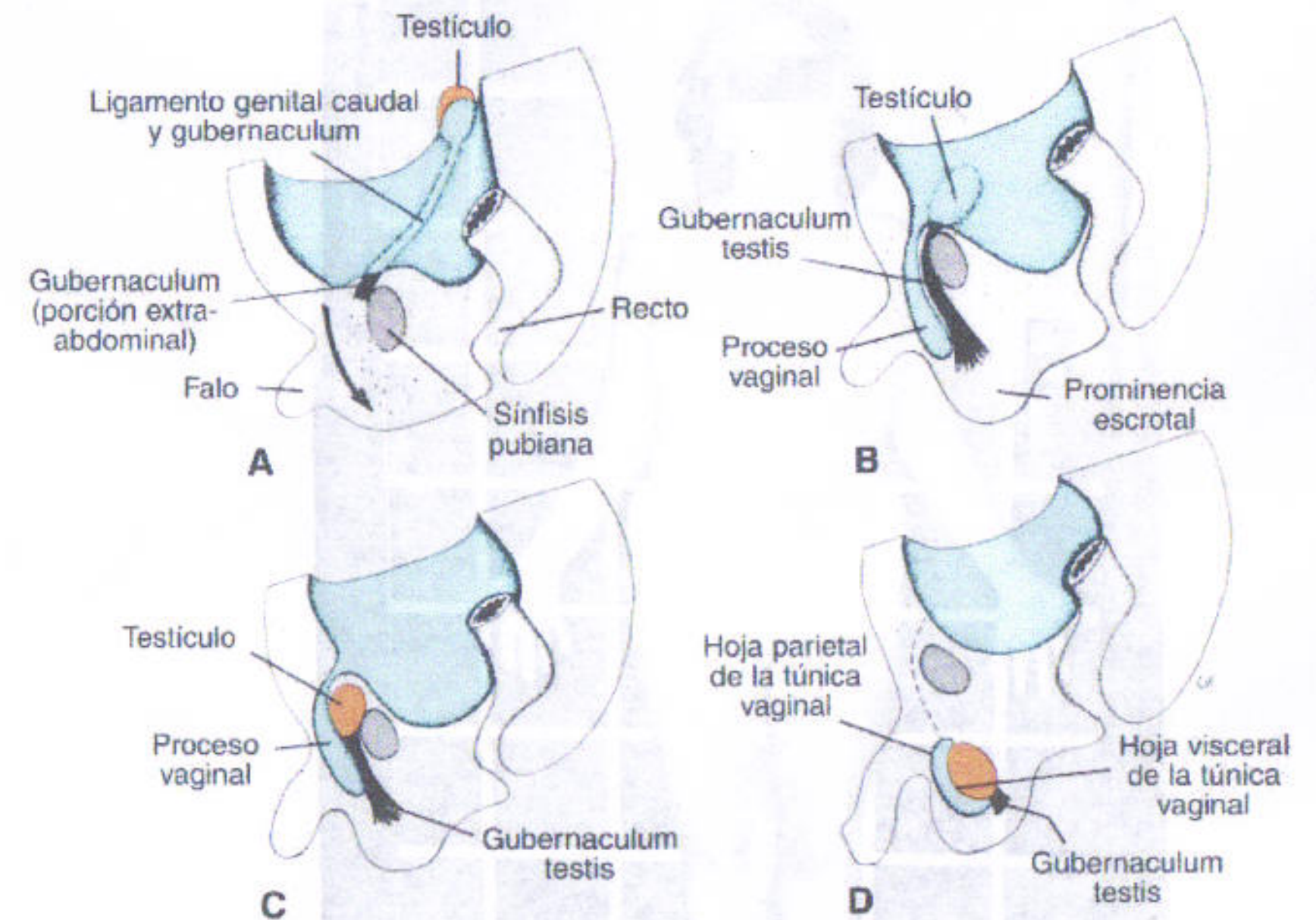


Fig. 14-40. Descenso del testículo. A. Durante el segundo mes. B. A la mitad del tercer mes. Obsérvese que el peritoneo que tapiza la cavidad corporal se evagina hacia el pliegue escrotal, donde forma el proceso vaginal (túnica vaginal). C. Séptimo mes. D. Poco después del nacimiento. E. Micrografía electrónica de barrido de un embrión de ratón, que muestra la gónada primitiva (G), el conducto mesonéfrico (puntas de flecha) y el gubernaculum (flechas).

condensación mesenquimática rica en matrices extracelulares que se denomina **gubernaculum** (fig. 14-40). Antes de producirse el descenso del testículo, esta banda de mesénquima termina en la región inguinal, entre los músculos oblicuos abdominales interno y externo, en vías de diferenciación. Más adelante cuando el testículo comienza a descender hacia el anillo inguinal, se forma la porción extraabdominal del gubernaculum, que crece desde la región inguinal hacia las eminencias escrotales. En el momento en que el testículo pasa por el conducto inguinal esta porción extraabdominal toma contacto con el piso escrotal (el gubernaculum también se forma en la mujer, pero en casos normales mantiene su forma rudimentaria).

No están aclarados por completo los factores que gobiernan el descenso del testículo. No obstante, parecería que una evaginación de la porción extraabdominal del gubernaculum produce su migración intraabdominal; un aumento de la presión intraabdominal provocada por el crecimiento del órgano produce su paso por el conducto inguinal, y la regresión de la porción extraabdominal del gubernaculum completa el movimiento de los testículos hacia el escroto (fig. 14-40). Sin duda, el proceso está influido por hormonas y en él intervendrían andrógenos y el FIM. Durante el descenso, la irrigación sanguínea a los testículos desde la aorta se mantiene y los vasos espermáticos descienden desde el nivel lumbar de nacimiento hasta el escroto.

Independientemente del descenso del testículo, el peritoneo de la cavidad abdominal forma una evaginación a cada lado de la línea media en la pared abdominal ventral. La evaginación sigue el curso del gubernaculum testis en las eminencias escrotales (fig. 14-40B) y se denomina **proceso vaginal** o **conducto peritoneovaginal**. En consecuencia, el proceso vaginal, acompañado por las capas musculares y aponeuróticas de la pared corporal, se evagina dentro de la eminencia escrotal formando el **conducto inguinal** (fig. 14-41).

El testículo desciende por el anillo inguinal y sobre el borde del pubis hasta llegar al pliegue escrotal en el momento del nacimiento. Es cubierto entonces por la reflexión de un pliegue del proceso vaginal (fig. 14-40D). La capa de peritoneo que cubre al testículo se llama **hoja visceral de la túnica vaginal**; el resto del saco peritoneal forma la **hoja parietal de la túnica vaginal** (fig. 14-40D). El conducto estrecho que conecta el interior del proceso vaginal con la cavidad peritoneal se oblitera en el momento del nacimiento o poco después.

Además de estar cubierto por capas de peritoneo que derivan del proceso vaginal, el testículo presenta vainas de capas provenientes de la pared abdominal anterior, por la cual pasa. De tal manera, la **fascia transversal** forma la **fascia espermática interna**; el **músculo oblicuo abdominal interno** da origen a la **fascia cremastérica** y el **músculo cremáster**, y el **músculo oblicuo abdominal externo** forma la **fascia espermática externa** (fig. 14-41A). El músculo transversal del abdomen no contribuye con capa alguna, puesto que forma un arco por encima de esta región y no cubre la trayectoria de la migración.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Hernias y criptorquidia

La comunicación entre la cavidad abdominal y el proceso vaginal en el saco escrotal se cierra normalmente en el primer año de vida (fig. 14-40D). Si esta vía queda abierta, las asas intestinales pueden descender al escroto, ocasionando una **hernia inguinal congénita** (fig. 14-41B). A veces la obliteración de este conducto es irregular, dejando en su trayecto pequeños quistes. En períodos ulteriores estos quistes secretan líquido, lo cual origina **hidrocele del testículo y/o del cordón espermático** (fig. 14-41C).

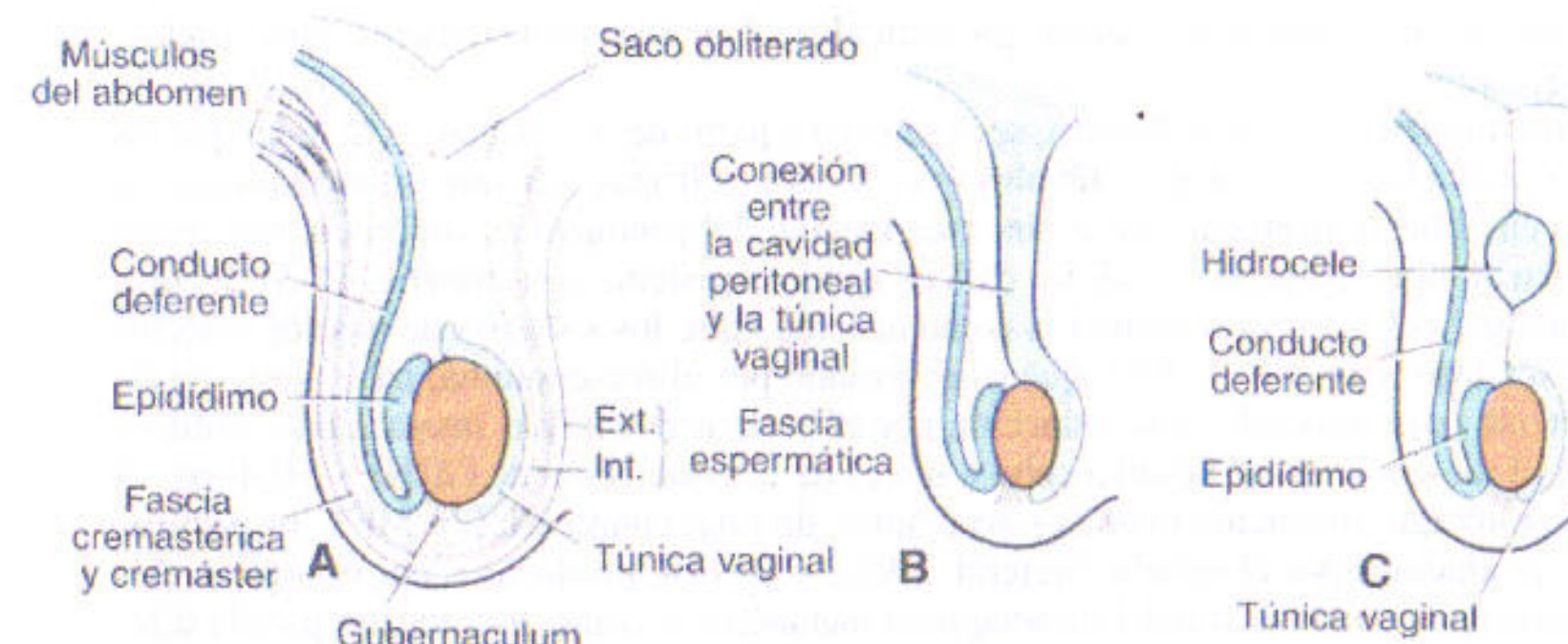


Fig. 14-41. A. Testículo, epidídimo, conducto deferente, y las diversas capas de la pared abdominal que rodean al testículo en el escroto. B. Proceso vaginal en comunicación con la cavidad peritoneal. En este caso suelen descender hacia el escroto parte de las asas intestinales, lo que ocasiona hernia inguinal. C. Hidrocele.

Aproximadamente en el momento del nacimiento, aunque con grandes variaciones individuales, los testículos han llegado al escroto. En algunos casos, un testículo, o ambos, puede quedar en la cavidad pelviana o en otro sitio del conducto inguinal hasta la pubertad, y en esta época descienden o permanecen indefinidamente en situación anormal. Este estado, llamado **criptorquidia**, se debe al parecer a la producción anormal de andrógenos. El testículo ectópico no produce espermatozoides maduros, probablemente a causa de la temperatura elevada en la cavidad abdominal.

DESCENSO DEL OVARIO

En la mujer, el descenso de las gónadas es considerablemente menor que en el varón y los ovarios por último se sitúan inmediatamente por debajo del borde de la pelvis verdadera. El ligamento genital craneal forma el **ligamento suspensorio del ovario**, mientras que el ligamento genital caudal origina el **ligamento uteroovárico** (propio del ovario) y el **ligamento redondo del útero** (fig. 14-24), que se extiende hasta los labios mayores.

RESUMEN

Los aparatos urinario y genital se desarrollan a partir del tejido mesodérmico. El aparato urinario se desarrolla a partir de tres sistemas sucesivos en una secuencia temporal desde los segmentos craneales a los caudales:

El **pronefros**, que se forma en la región cervical, es de carácter vestigial.

El **mesonefros**, que se forma en las regiones torácica y lumbar, es de gran volumen y se caracteriza por sus unidades excretoras (nefronas) y por su propio conducto colector, el conducto mesonéfrico o de Wolff. En el ser humano puede tener una función temporaria y desaparece en su mayor parte. Los conductos y túbulos desde el mesonefros forman el con-

ducto para los espermatozoides desde los testículos a la uretra. En la mujeres estos conductos sufren regresión.

El **metanefros**, o riñón definitivo, se desarrolla a partir de dos orígenes. Al igual que los otros sistemas forma sus propios túbulos excretores o nefronas, pero su sistema colector se origina en el **brote ureteral**, que es una evaginación del conducto mesonéfrico. Este brote da origen al uréter, la pelvis renal, los cálices y todo el sistema colector (fig. 14-5). Es fundamental para el desarrollo normal la comunicación entre los sistemas de túbulos colectores y excretores (fig. 14-6). *WT1*, que es expresado por el mesénquima, hace a este tejido competente para responder a la inducción por el brote ureteral. Las interacciones entre el brote y el mesénquima se llevan a cabo a través de la producción de GDNF y HGF por el mesénquima que interactúan con sus receptores tirosina cinasa RET y MET, respectivamente, producidos por el epitelio ureteral. PAX2 y WNT4, producidos por el brote ureteral, provocan la epitelización del mesénquima metanéfrico, como preparación para la diferenciación en túbulos excretores (fig. 14-7). La división prematura del brote ureteral puede producir riñones bífidos o supernumerarios con uréteres ectópicos (fig. 14-9). También es muy conocida la posición anómala del riñón, como en el caso del riñón pélvico y en herradura (fig. 14-11).

El aparato genital consiste en: a) las gónadas o glándulas sexuales primitivas, b) los conductos genitales y c) los genitales externos. Los tres componentes pasan por un **período de indiferenciación** en el cual pueden desarrollarse en sentido masculino o femenino. El gen *SRY* ubicado en el cromosoma Y produce el factor determinante testicular y regula el desarrollo sexual masculino. En ausencia de *SRY* el feto se desarrolla en sentido femenino. El cromosoma Y ocasiona: a) el desarrollo de los cordones medulares (testiculares), b) la formación de la túnica albugínea y c) la falta de desarrollo de los cordones corticales (ováricos). La falta del cromosoma Y estimula la formación del ovario con: a) sus cordones corticales típicos, b) la desaparición de los cordones medulares (testiculares) y c) la falta de desarrollo de la túnica albugínea (fig. 14-21). Cuando las células germinales primordiales no llegan a la gónada indiferente, ésta se mantiene en ese estado o falta por completo.

El sistema de conductos indiferenciado y los genitales externos se desarrollan por influencia de las hormonas. La **testosterona** elaborada por los testículos estimula el desarrollo de los conductos mesonéfricos (conducto deferente, epidídimo) mientras que el **FIM**, producido por las células de Sertoli, provoca la regresión de los conductos paramesonéfricos (sistema de conductos femeninos). La **dihidrotestosterona** estimula el desarrollo de los genitales externos, pene, escroto y próstata (fig. 14-26). Los **estrógenos** influyen en el desarrollo del sistema paramesonéfrico femenino que comprende: la trompa de Falopio, el útero y la porción superior de la vagina. También estimulan los genitales externos incluyendo el clítoris, los labios mayores y menores y la porción inferior de la vagina (fig. 14-26). Los defectos de producción o la falta de sensibilidad a las hormonas testiculares favorecen el predominio de los caracteres sexuales femeninos por influencia de los estrógenos maternos y placentarios.

PROBLEMAS A RESOLVER

1. Durante el desarrollo del aparato urinario se forman tres sistemas diferentes. ¿Cuáles son estos tres sistemas, qué partes de cada uno de ellos persisten en el recién nacido, en el caso de que así ocurra?

2. En el momento del nacimiento un niño aparentemente del sexo masculino no presenta testículos en el escroto. Más adelante se determina que ambos testículos se encuentran alojados en la cavidad abdominal. ¿Cómo se denomina este estado, y cómo puede explicarse el origen del defecto sobre bases embriológicas?
3. Se dice que existe cierta homología entre los genitales externos femeninos y masculinos. ¿Cuáles son y cuál es su origen embriológico?
4. Después de varios años de intentar el embarazo, una mujer joven concurre a la consulta. El examen revela la presencia de útero bicorné. ¿Cómo pudo haberse producido esta anomalía?

Lecturas sugeridas

- Behringer RR, Finegold MJ, Cate RL: Müllerian-inhibiting substance function during mammalian sexual development. *Cell* 79:415, 1994.
- Griffin JE, Wilson JD: Disorders of sexual differentiation. In Walsh PC, et al (eds): *Campbell's Urology*. Philadelphia, WB Saunders, 1986.
- Haqq CM, et al.: Molecular basis of mammalian sexual determination: activation of mullerian inhibiting substance gene expression by SRY. *Science* 266:1494, 1994.
- McElreavey K, et al.: A regulatory cascade hypothesis for mammalian sex determination: SRY represses a negative regulator of male development. *Proc Natl Acad Sci* 90:3368, 1993.
- Mesrobian HGJ, Rushton HG, Bulas D: Unilateral renal agenesis may result from in utero regression of multicystic dysplasia. *J Urol* 150:793, 1993.
- Mittwoch U: Sex determination and sex reversal: genotype, phenotype, dogma and semantics. *Hum Genet* 89:467, 1992.
- O'Rahilly R: The development of the vagina in the human. In Blandau RJ, Bergsma D (eds): *Morphogenesis and Malformation of the Genital Systems*. New York, Alan R Liss, 1977:123.
- Persaud TVN: Embryology of the female genital tract and gonads. In Copeland LJ, Jarrell J, McGregor J (eds): *Textbook of Gynecology*. Philadelphia, WB Saunders, 1992.
- Saxen L, Sariola H, Lehtonen E: Sequential cell and tissue interactions governing organogenesis of the kidney. *Anat Embryol* 175:1, 1986.
- Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM (eds): *Human Malformations and Related Anomalies*, vol 2, New York, Oxford University, 1993.
- Vilain E, Jaubert F, Fellows M, McElreavey K: Pathology of 46,XY pure gonadal dysgenesis: absence of testes differentiation associated with mutations in the testes determining factor. *Differentiation* 52:151, 1993.
- Wensing CJG, Colenbrander B: Normal and abnormal testicular descent. *Oxf Rev Reprod Biol* 130, 1986.
- Wolf AS: Clinical impact and biological basis of renal malformations. *Seminars Nephrol* 15:361, 1995.

15 Cabeza y cuello

El mesénquima que interviene en la formación de la región de la cabeza deriva del **mesodermo paraaxial** y de la **lámina lateral del mesodermo**, la **cresta neural** y las **placodas ectodérmicas**, que son porciones engrosadas de ectodermo. El mesodermo paraaxial (**somitas** y **somitómeras**) forma el piso de la caja craneana y una pequeña porción de la región occipital (fig. 15-1; véase cap. 8), todos los músculos voluntarios de la región craneofacial (véase cap. 9), la dermis y los tejidos conectivos de la región dorsal de la cabeza, y las meninges que se encuentran en posición caudal con respecto al prosencéfalo. La lámina lateral del mesodermo forma los cartílagos laríngeos (aritenoides y cricoides) y el tejido conectivo de esta región. Las células de la cresta neural se originan en el neuroectodermo de las regiones del cerebro anterior, del cerebro medio y del cerebro posterior y emigran en dirección ventral hacia los arcos faríngeos y en dirección rostral alrededor del cerebro anterior y la cúpula óptica hacia la región facial (fig. 15-2). En estos sitios forman las estructuras esqueléticas de la región media de la cara y del arco faríngeo (fig. 15-1) y los demás tejidos de estas regiones incluidos el cartílago, el hueso, la dentina, el tendón, la dermis, la piamadre y la aracnoides, las neuronas sensitivas y la estroma glandular. Las células de las **placodas ectodérmicas**, junto con las de la cresta neural, forman las neuronas de los ganglios sensitivos craneales quinto, séptimo, noveno y décimo.

La característica más típica del desarrollo de la cabeza y el cuello es la formación de los **arcos branquiales** o **faríngeos**. Estos arcos aparecen en la cuarta y quinta semana de desarrollo y contribuyen en gran medida al aspecto externo característico del embrión (cuadro 15-1 y fig. 15-3). En un período inicial están constituidos por barras de tejido mesenquimático separados por profundos surcos, las hendiduras branquiales o faríngeas (fig. 15-3C y también 15-6). Simultáneamente con el desarrollo de los arcos y hendiduras, aparecen algunas evaginaciones, las **bolsas faríngeas**, a lo largo de las paredes laterales del intestino faríngeo, la porción más craneal del intestino anterior (figs. 15-4 y 15-6). Las bolsas se introducen en el mesénquima circundante, pero no establecen una comunicación abierta con las hendiduras externas (véase fig. 15-6). En consecuencia, aun cuando el desarrollo de los arcos, las hendiduras y las bolsas faríngeas se parece a la formación de las agallas o branquias en los peces y anfibios, el embrión humano nunca posee verdaderas branquias. Por eso al hablar del embrión humano usaremos los términos **arcos**, **hendiduras** y **bolsas faríngeas**.

Los arcos faríngeos no sólo contribuyen a la formación del cuello sino que también desempeñan un importante papel en la formación de la cara. Hacia el final de la cuarta semana, el centro de la cara está formado por el estomodeo, rodeado por el primer par de arcos faríngeos (fig. 15-5). Cuando el embrión tiene 4 semanas y media pueden identificarse cinco formaciones mesenquimáticas: los **procesos mandibulares** (primer arco faríngeo), que pueden distinguirse caudalmente en relación con el estomodeo; los **procesos maxilares** (porción dorsal del primer arco faríngeo) lateralmente al estomodeo; y la **prominencia**

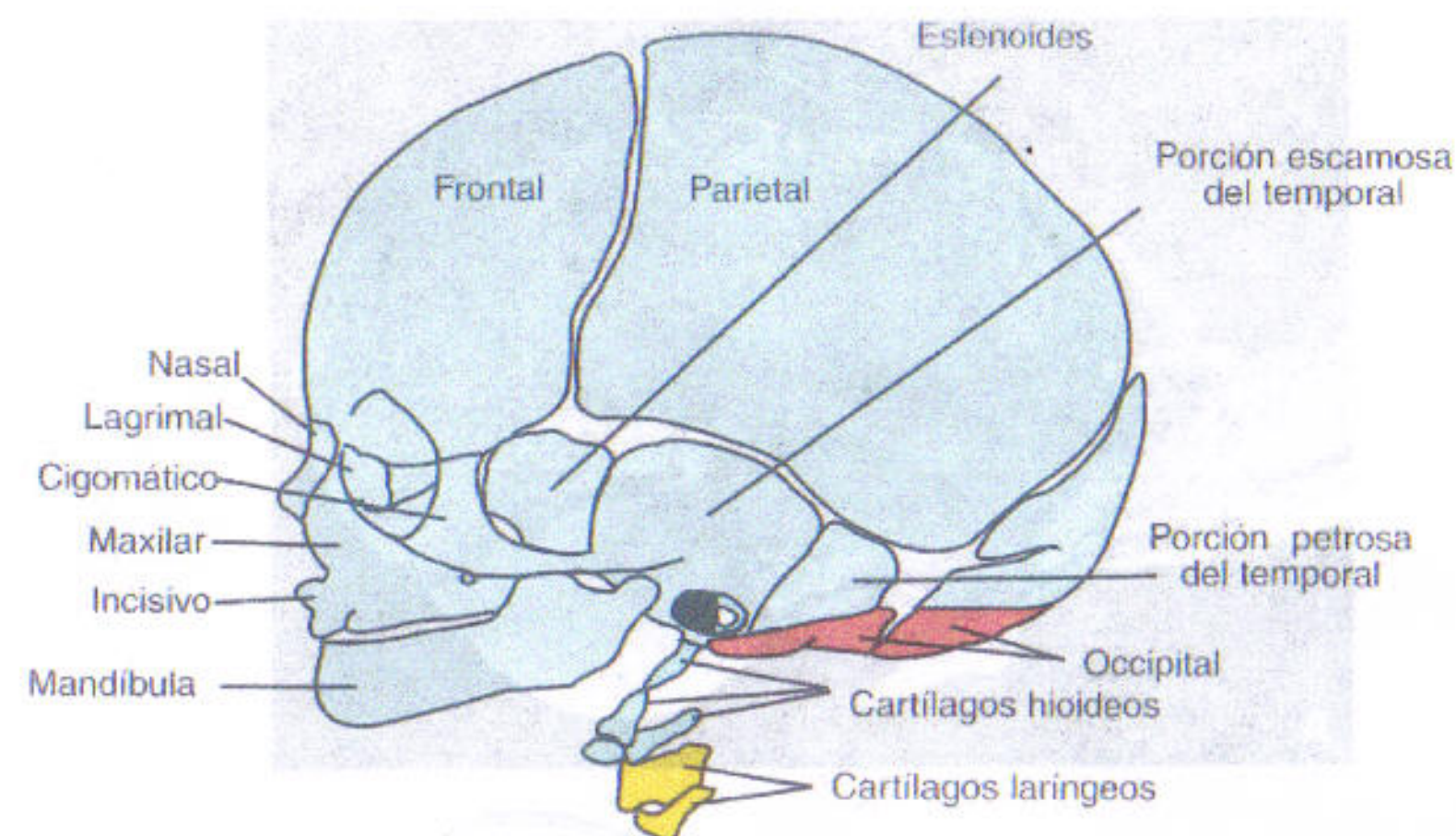


Fig. 15-1. Estructuras esqueléticas de la cabeza y la cara. El mesénquima de estas estructuras deriva de la cresta neural (*azul*), del mesodermo de la lámina lateral (*amarillo*) y del mesodermo paraaxial (*somitas y somitómeras*) (*rojo*).

frontonasal, elevación ligeramente redondeada, que se encuentra en situación craneal con respecto al estomodeo. El desarrollo de la cara se ve complementado en etapa ulterior con la formación de los **procesos nasales** (fig. 15-5).

Arcos faríngeos

Cada uno de los arcos faríngeos está compuesto por un núcleo central de tejido mesenquimático, cubierto por su lado externo por ectodermo superficial, y revestido en su interior por epitelio de origen endodérmico (fig. 15-6). Además de mesénquima derivado del mesodermo paraaxial y de la lámina lateral, la parte central de los arcos recibe un significativo aporte de **células de la cresta neural** que emigran hacia los arcos para constituir los **componentes esqueléticos** de la cara. El mesodermo original de los arcos forma los músculos de la cara y el cuello. De tal manera, cada arco faríngeo se caracteriza por poseer sus propios **componentes musculares**, con su propio **nervio craneal** y, cualquiera que sea el sitio donde emigren las células musculares, llevarán con ellas su **componente nervioso** (figs. 15-6 y 15-7). Asimismo, cada arco posee su propio **componente arterial** (figs. 15-4 y 15-6). (En el cuadro 15-1 se resumen los derivados de los arcos faríngeos y su inervación.)

PRIMER ARCO FARÍNCEO

El **primer arco faríngeo** está compuesto por una porción dorsal, el **proceso maxilar**, que se extiende hacia adelante por debajo de la región correspondiente al ojo, y una porción ventral, el **proceso mandibular**, que contiene el **cartílago de Meckel** (figs. 15-5 y 15-8A). En el curso del desarrollo, el cartílago de Meckel desaparece, excepto en dos peque-

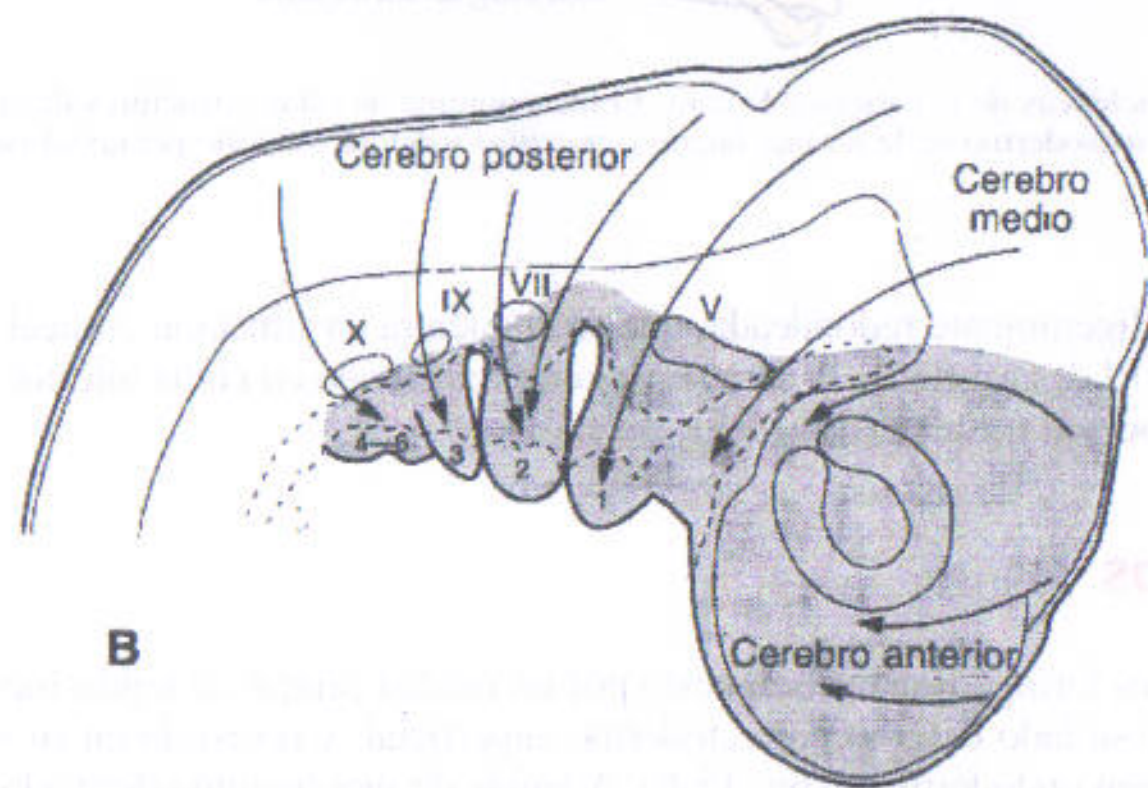


Fig. 15-2. A. Micrografía electrónica de barrido que muestra las células de la cresta neural durante su migración hacia la región facial por debajo del ectodermo, que ha sido extirpado. B. Esquema de las vías de migración de las células de la cresta neural desde las regiones del cerebro anterior, medio y posterior hasta su localización final (áreas grisadas) en los arcos faríngeos y la cara. También se muestran las regiones de los engrosamientos ectodérmicos (placodas) que van a participar con las células de la cresta neural en la formación de los ganglios sensitivos de los pares craneales quinto (V), séptimo (VII), noveno (IX) y décimo (X).

ñas porciones en su extremo dorsal que persisten y forman, respectivamente, el **yunque** y el **martillo** (figs. 15-8B y 15-9). El mesénquima del proceso maxilar dará origen más tarde al **premaxilar**, al **maxilar**, al **hueso cigomático** y a una parte del **hueso temporal** por osificación membranosa (fig. 15-8B). El maxilar inferior se forma de manera análoga por osificación membranosa del tejido mesenquimático que rodea al cartílago de Meckel. Además, el primer arco contribuye a la formación de los huesos del oído medio (véase cap. 16).

La musculatura del primer arco faríngeo está constituida por los **músculos de la masticación** (temporal, masetero y pterigoideo), el **vientre anterior del digástrico**, el **milohioideo**, el **músculo del martillo** (tensor del tímpano) y el **periestafilino externo** (tensor del ve-

Cuadro 15-1. Derivados de los arcos faríngeos y su inervación

Arco faríngeo	Nervio	Músculos	Esqueleto
1. Mandibular	V Trigémico, división maxilar inferior	De la masticación (temporal, masetero, pterigoideo interno y externo) milohioideo; vientre anterior del digástrico, periestafilino externo (tensor del velo del paladar) y del martillo (tensor del tímpano)	Cartilago del cuadrado, yunque, cartilago de Meckel, martillo, ligamento anterior del martillo, ligamento esfenomandibular, porción del maxilar inferior
2. Hioideo	VII Facial	De la expresión facial (bucinator; auricular; frontal; cutáneo del cuello, orbicular de los labios y de los párpados, vientre posterior del digástrico; estilohioideo, del estribo)	Estribo; apófisis estiloides; ligamento estilohioideo; asta menor y porción superior del cuerpo del hueso hioides
3	IX Glossofaríngeo	Estilofaríngeo	Asta mayor y porción inferior del cuerpo del hueso hioides
4-6	X Vago - Rama laríngea superior (nervio hacia el 4º arco) - Rama laríngea inferior o recurrente (nervio hacia el 6º arco)	Cricotiroides; elevador del paladar; constrictores de la faringe Intrínsecos de la laringe	Cartilagos laríngeos (tiroides, cricoides, aritenoides, corniculado y cuneiforme)

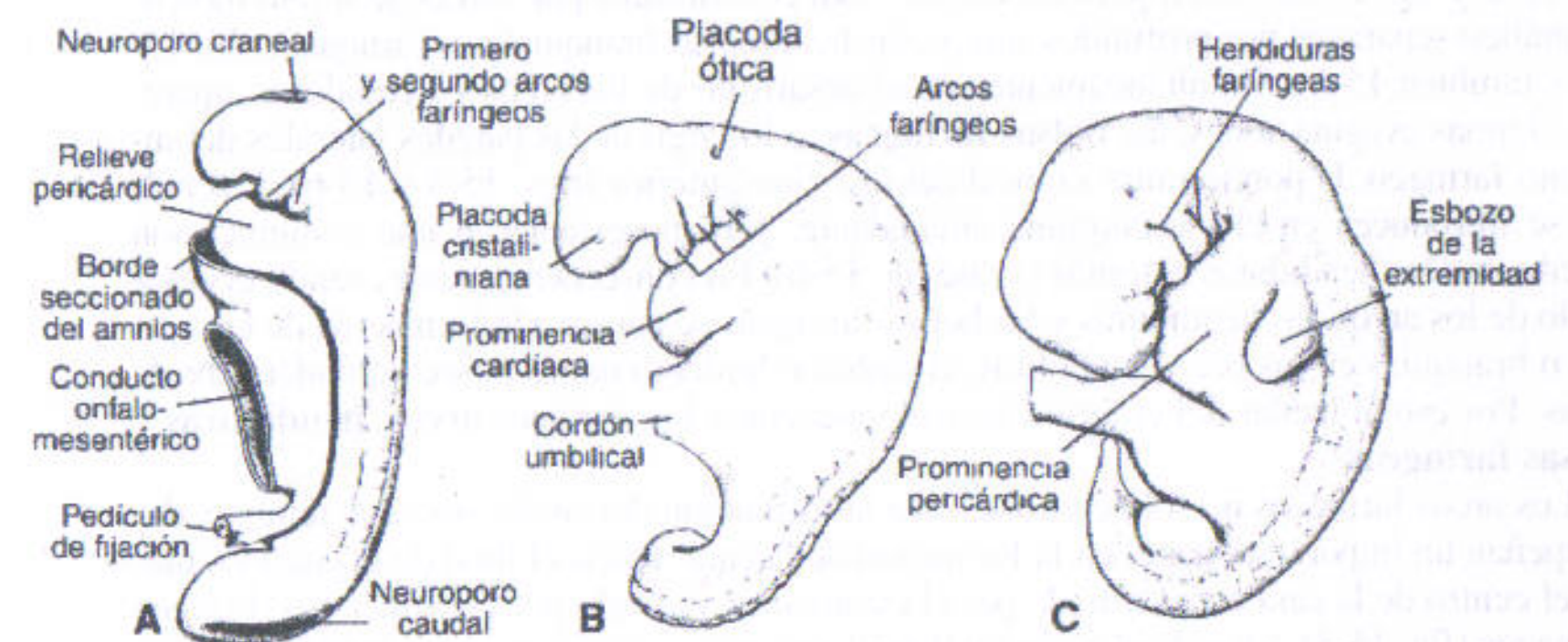


Fig. 15-3. Desarrollo de los arcos faríngeos. A. A los 25 días. B. A los 28 días. C. A las 5 semanas.

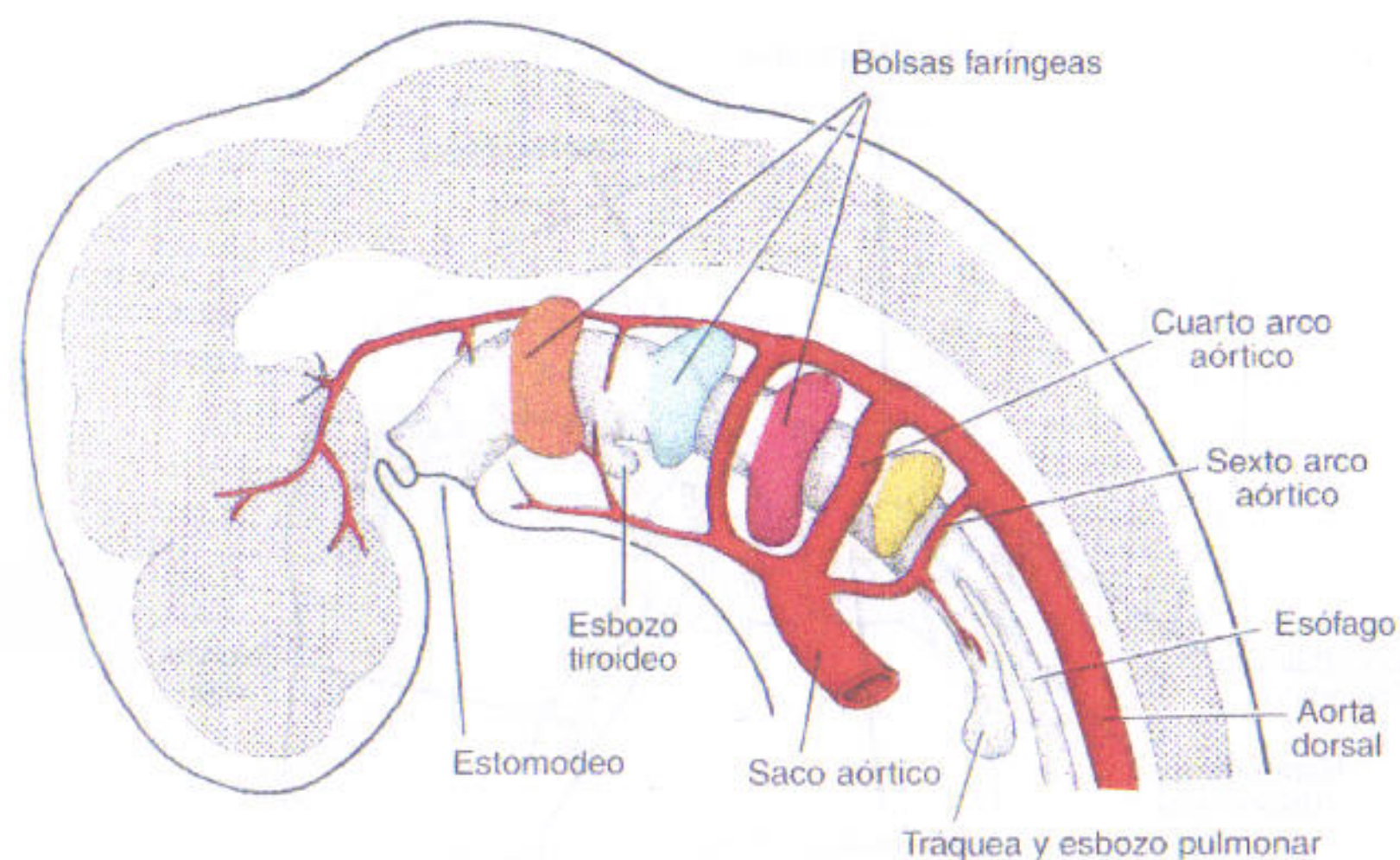


Fig. 15-4. Bolsas faríngeas como evaginaciones del intestino anterior, el primordio de la glándula tiroidea y los arcos aórticos.

lo del paladar). La **inervación** del primer arco es suministrada por la **rama maxilar inferior del nervio trigémino** (fig. 15-7). Dado que el mesénquima del primer arco contribuye también a la formación de la dermis de la cara, la **inervación sensitiva** de la piel facial depende de las **ramas oftálmica, maxilar superior y maxilar inferior del nervio trigémino**.

Los músculos de los diferentes arcos no siempre se adhieren a los componentes óseos o cartilagineos de su propio arco, sino que a veces emigran hacia regiones adyacentes. Sin embargo, el origen de estos músculos siempre puede conocerse, dado que su **inervación** proviene del arco de origen.

SEGUNDO ARCO FARÍNGEO

El cartilago del **segundo arco faríngeo** o **arco hioideo** (cartilago de Reichert) (fig. 15-8B) da origen al **estribo**, la **apófisis estiloides** del **hueso temporal**, el **ligamento estilo-hioideo** y, ventralmente, el **asta menor** y la **porción superior del cuerpo** del **hueso hioideo** (fig. 15-9). Los músculos del arco hioideo son el **músculo del estribo**, el **estilo-hioideo**, el **vientre posterior del digástrico**, el **auricular**, y los **músculos de la expresión facial**. Todos estos músculos están **inervados** por el **nervio facial**, que es el correspondiente al segundo arco.

TERCER ARCO FARÍNGEO

El **cartilago** del tercer arco faríngeo da origen a la **porción inferior del cuerpo** y el **asta mayor** del **hueso hioideo** (fig. 15-9). La **musculatura** se circunscribe a los **músculos**

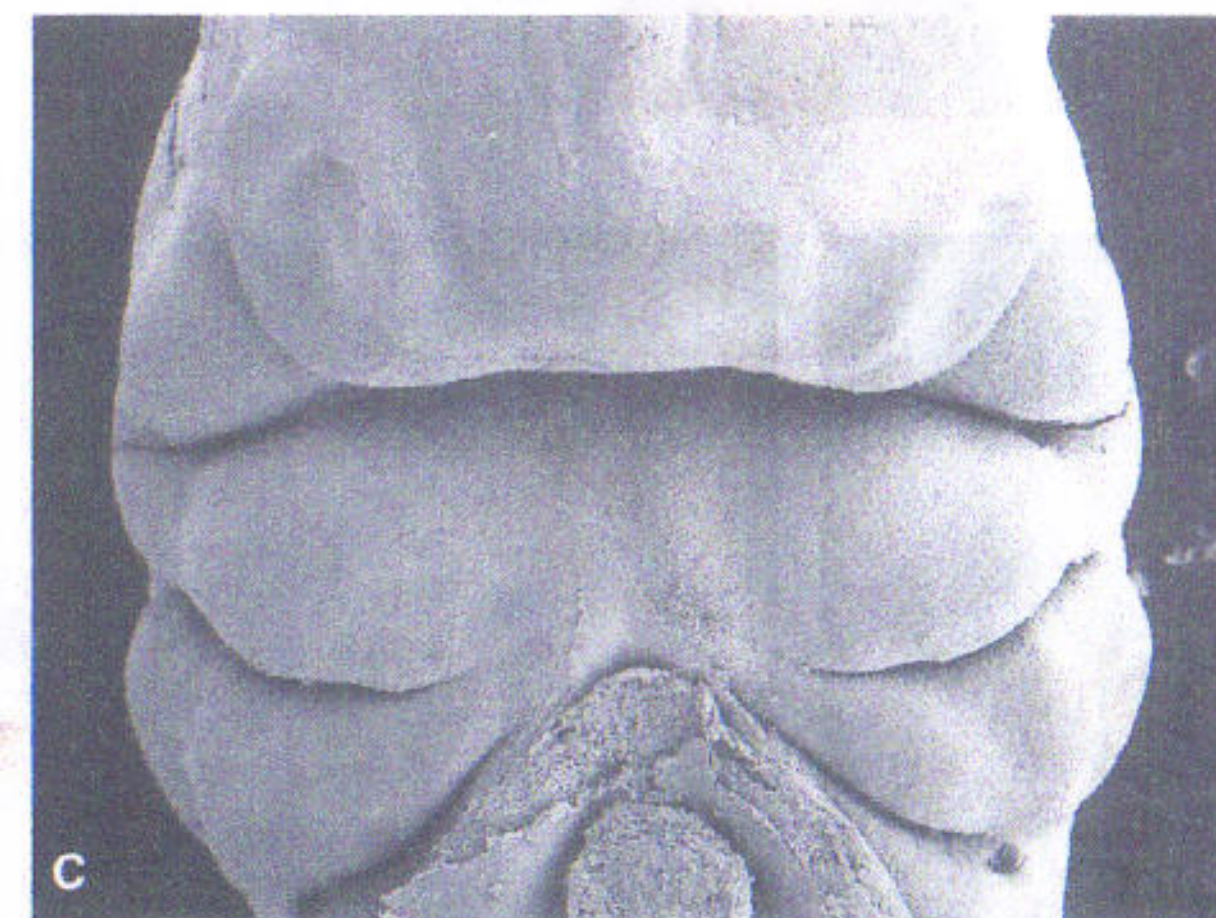
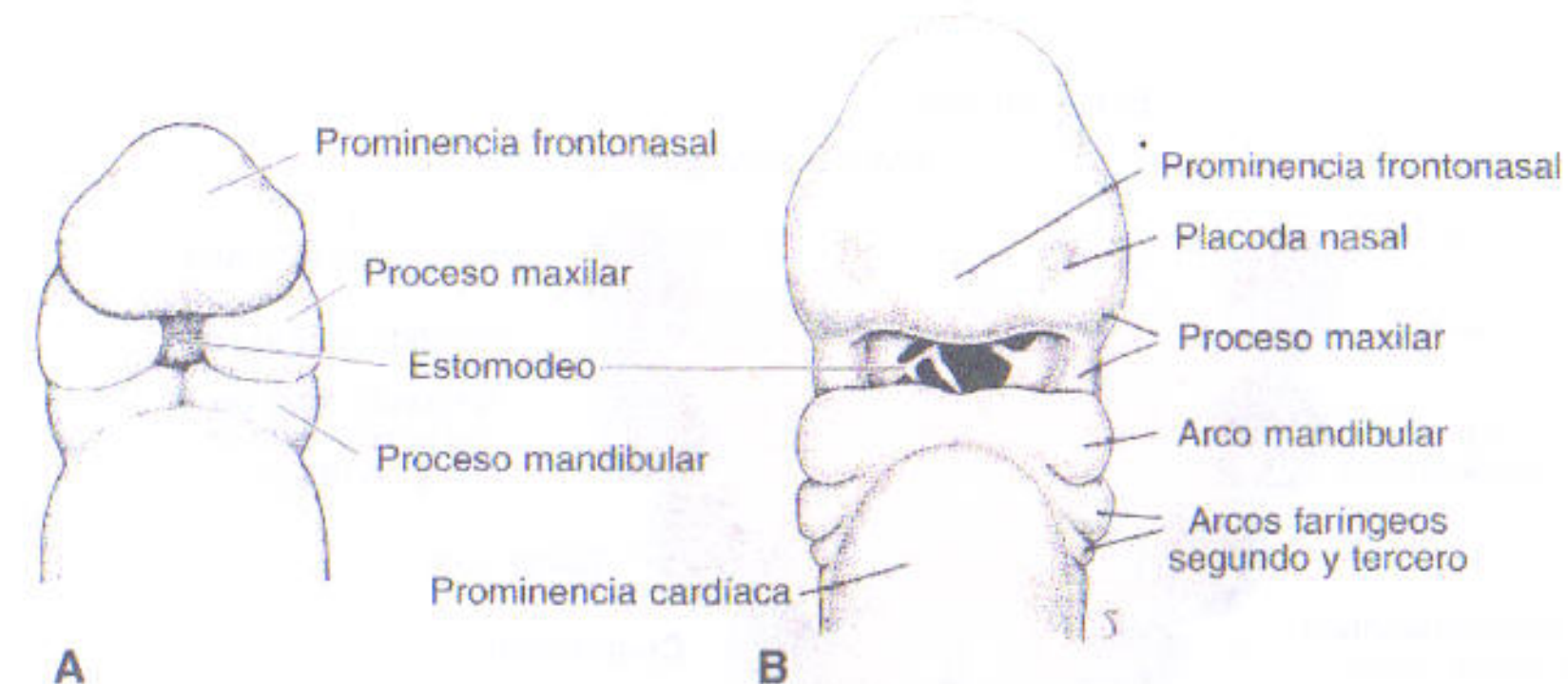


Fig. 15-5. A. Vista frontal de un embrión de 24 días, aproximadamente. El estomodeo, cerrado temporalmente por la membrana bucofaríngea, está rodeado por cinco prominencias mesenquimáticas. B. Embrión algo mayor, visto de frente, donde se ve la rotura de la membrana bucofaríngea y la formación de las placodas nasales sobre la prominencia frontonasal. C. Micrografía electrónica de barrido de un embrión humano similar al que se ilustra en B.

estilofaríngeos. Los músculos son **inervados** por el **glossofaríngeo**, el nervio del tercer arco (fig. 15-7).

CUARTO Y SEXTO ARCOS FARÍNGEOS

Los **componentes cartilagineos** del cuarto y sexto arcos faríngeos se fusionan para formar los **cartílagos de la laringe**: **tiroides**, **cricoides**, **aritenoides**, **corniculado** o de **Santorini** y **cuneiforme** o de **Wrisberg** (fig. 15-9). Los **músculos** del cuarto arco (erico-

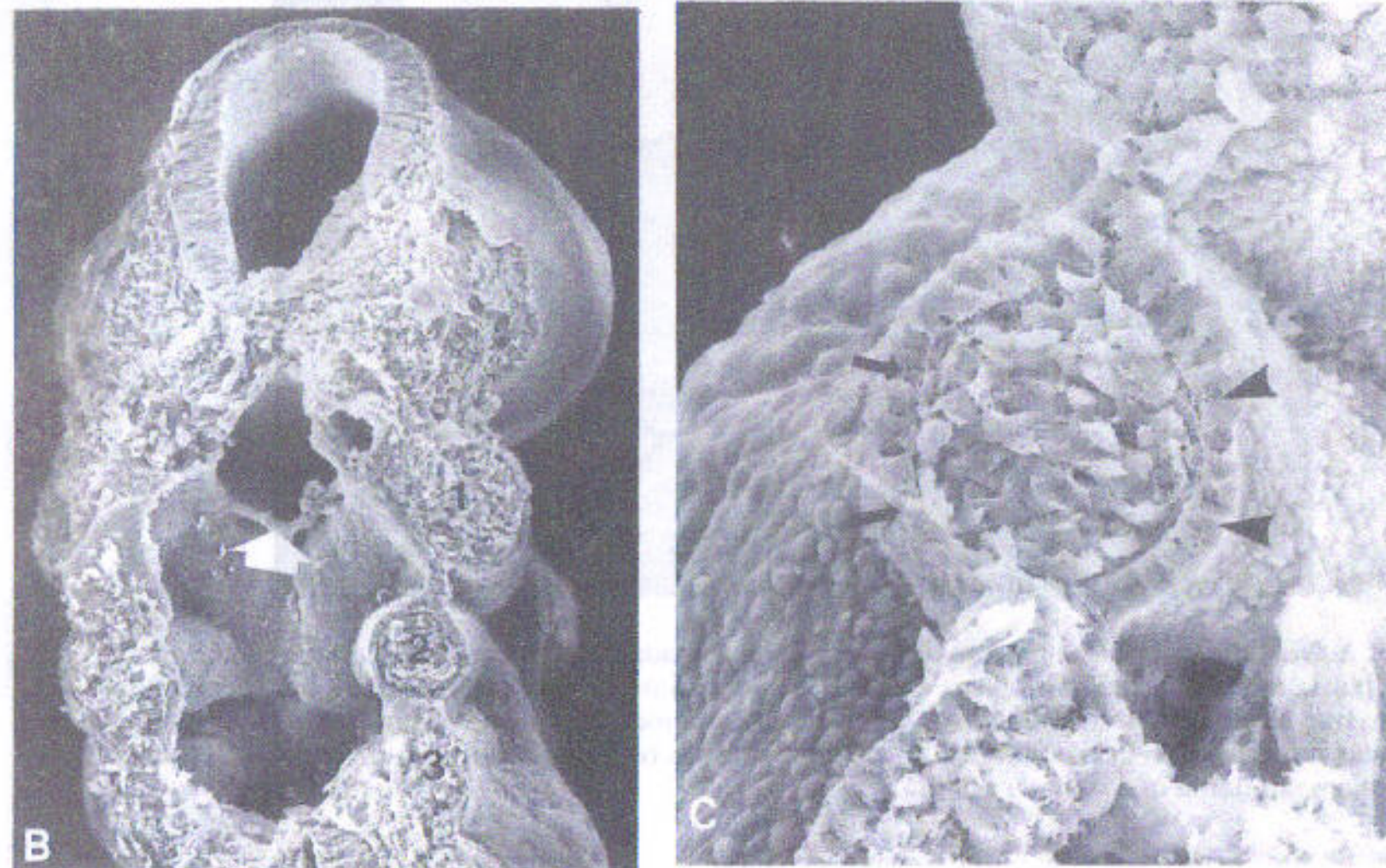
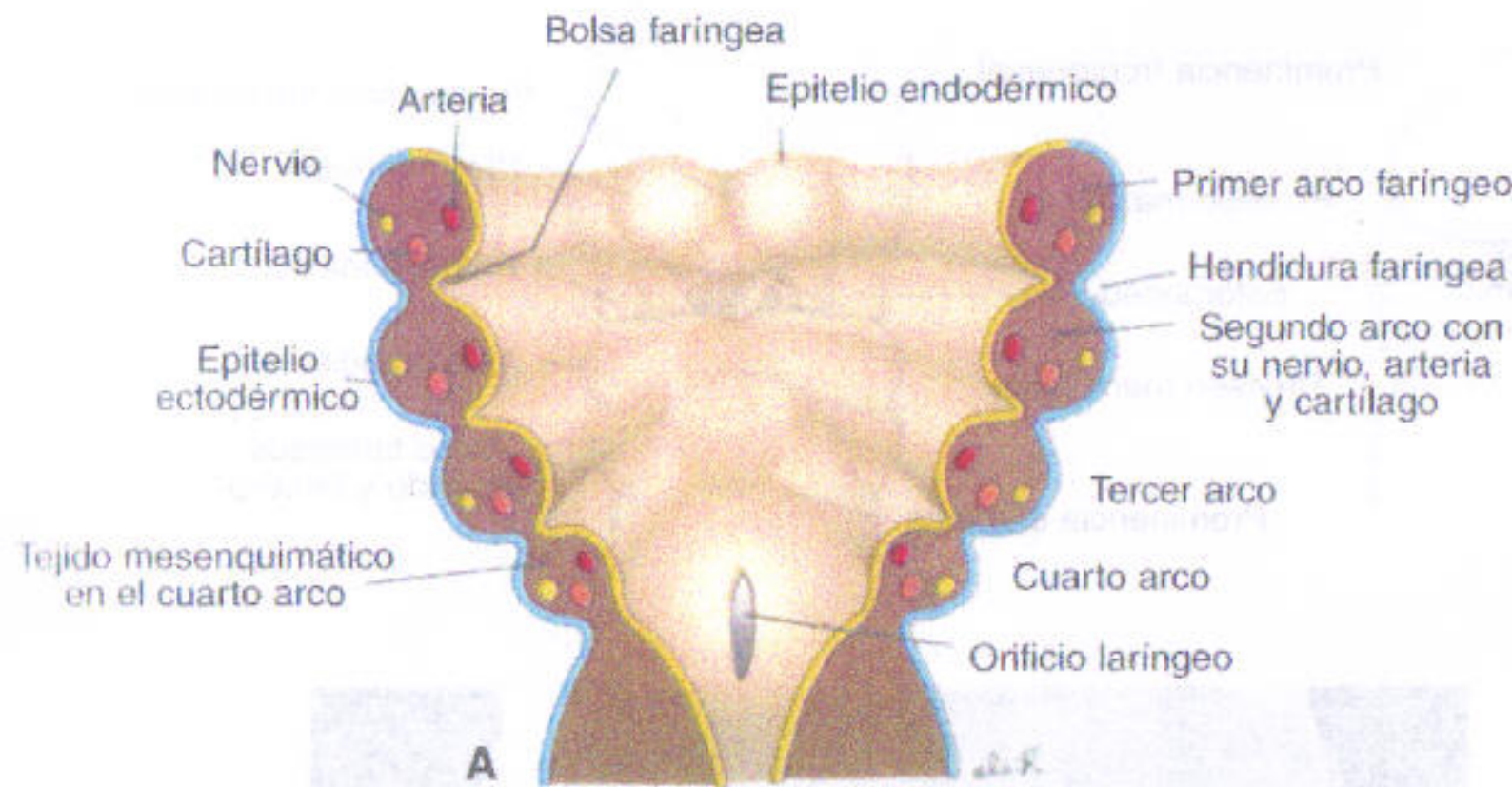


Fig. 15-6. A. Arcos faríngeos. Cada uno de ellos comprende un componente cartilaginoso, un nervio craneal, una arteria y un componente muscular. B. Micrografía electrónica de barrido de la región faríngea de un embrión de ratón, donde se ven los arcos, las bolsas y las hendiduras faríngeas. Pueden apreciarse los tres primeros arcos (I, II y III). En la entrada de la cavidad oral se encuentran vestigios de la membrana bucofaríngea (flecha). C. Vista con mayor aumento de los arcos faríngeos de un embrión de ratón. Los arcos faríngeos están formados por un núcleo central de mesodermo revestido de endodermo por el lado interno (puntas de flecha) y de ectodermo del lado externo (flechas). Las bolsas y las hendiduras se producen entre los arcos, en los sitios donde el endodermo y el ectodermo se encuentran en aposición.

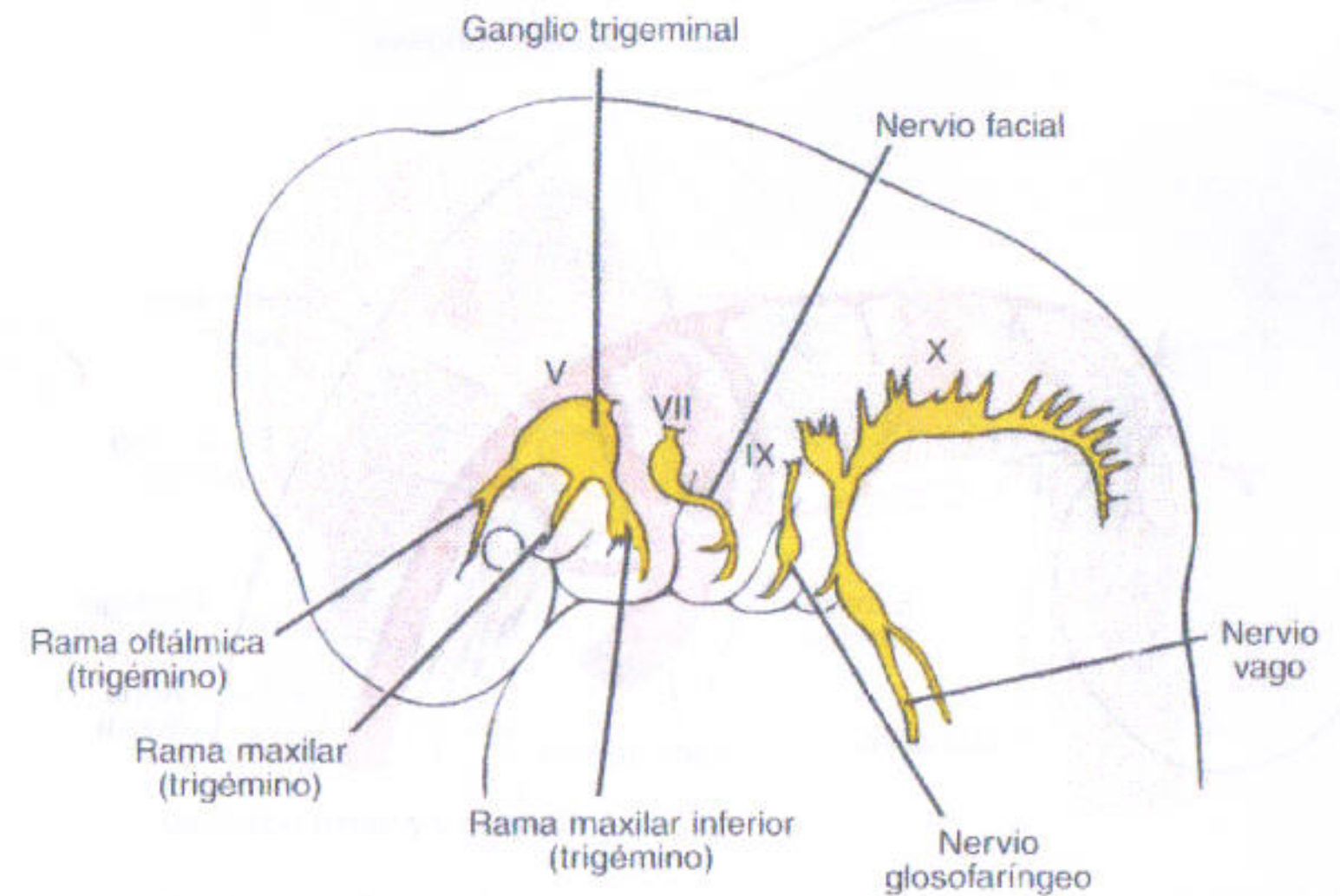


Fig. 15-7. Cada arco faríngeo lleva consigo su propio nervio craneal. El nervio trigémico, que corresponde al primer arco faríngeo, presenta tres ramas: la oftálmica, la maxilar superior y la maxilar inferior. El nervio del segundo arco es el facial; el del tercero, el nervio glossofaríngeo. Los músculos del cuarto arco son inervados por la rama laríngea superior del vago, y los del sexto arco por la rama recurrente del nervio vago.

tiroideo, periostafilino externo [elevador del velo del paladar] y constrictores de la faringe) son inervados por la rama laríngea superior del vago, el nervio del cuarto arco. Sin embargo, los músculos intrínsecos de la laringe reciben inervación de la rama laríngea recurrente del vago, el nervio del sexto arco.

Bolsas faríngeas

El embrión humano posee cinco pares de bolsas faríngeas (figs. 15-6 y 15-10). La última es atípica y a menudo se la considera parte de la cuarta. Dado que el revestimiento epitelial endodérmico de las bolsas da origen a algunos órganos importantes, estudiaremos por separado la evolución de cada bolsa.

PRIMERA BOLSA FARÍNGEA

La primera bolsa faríngea forma un divertículo pediculado, el **receso tubotimpánico**, que se pone en contacto con el revestimiento epitelial de la primera hendidura faríngea, el futuro **conducto auditivo externo** (fig. 15-10). La porción distal de la evaginación se ensancha en forma de saco, y constituye la **caja del tímpano** o **cavidad primitiva del oído medio**, mientras que la porción proximal no aumenta de calibre y forma la **trompa de Eus-**

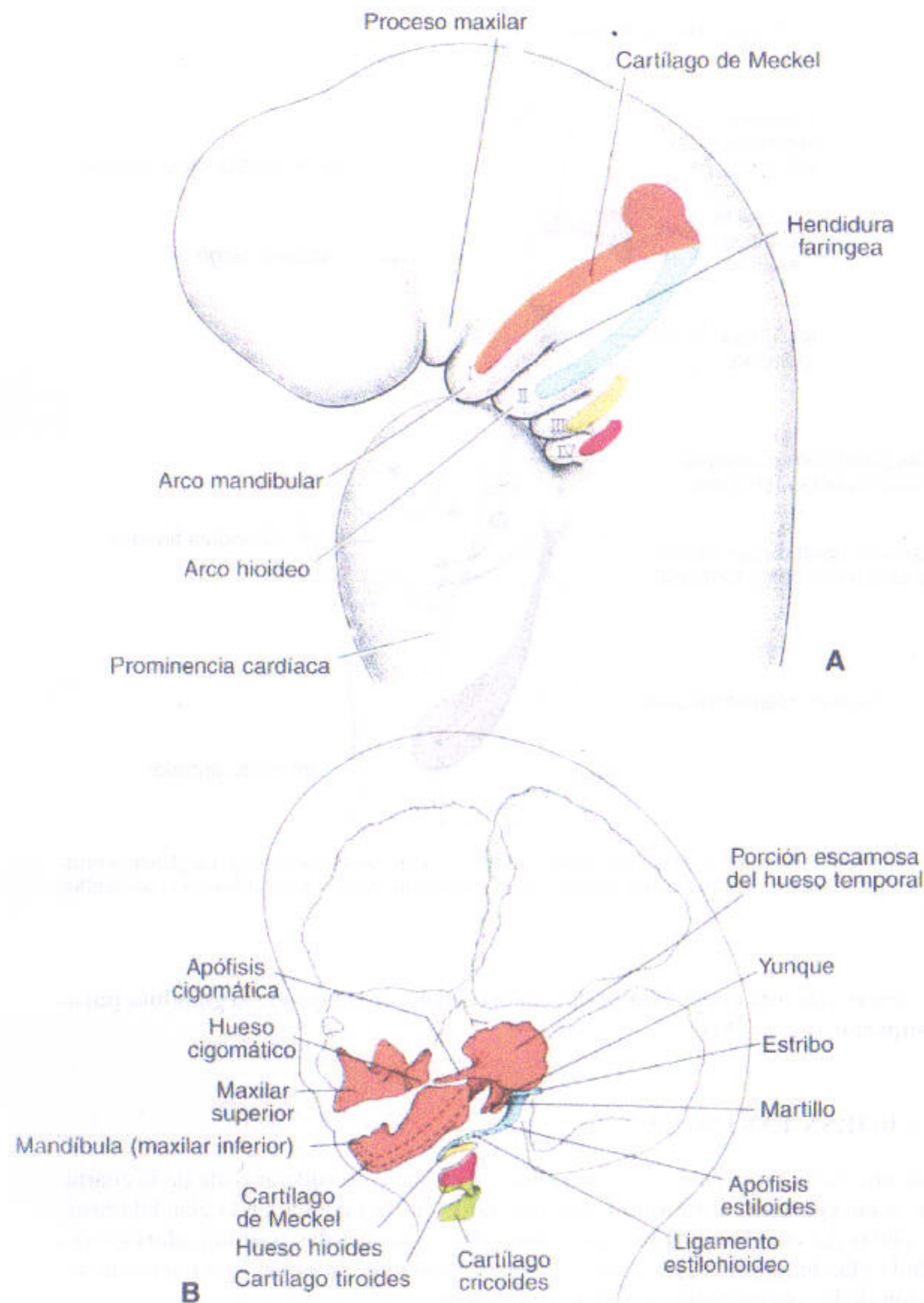


Fig. 15-8. A. Vista lateral de la región de la cabeza y el cuello de un embrión de 4 semanas, que muestra los cartílagos de los arcos faríngeos que participan de la formación de los huesos de la cara y el cuello. B. Diversos componentes de los arcos faríngeos en período ulterior de desarrollo. Algunos de los componentes se osifican, en tanto que otros desaparecen o se transforman en ligamentos. El proceso maxilar y el cartilago de Meckel son reemplazados por el maxilar superior e inferior definitivos, respectivamente, cuyo desarrollo se produce por osificación membranosa.

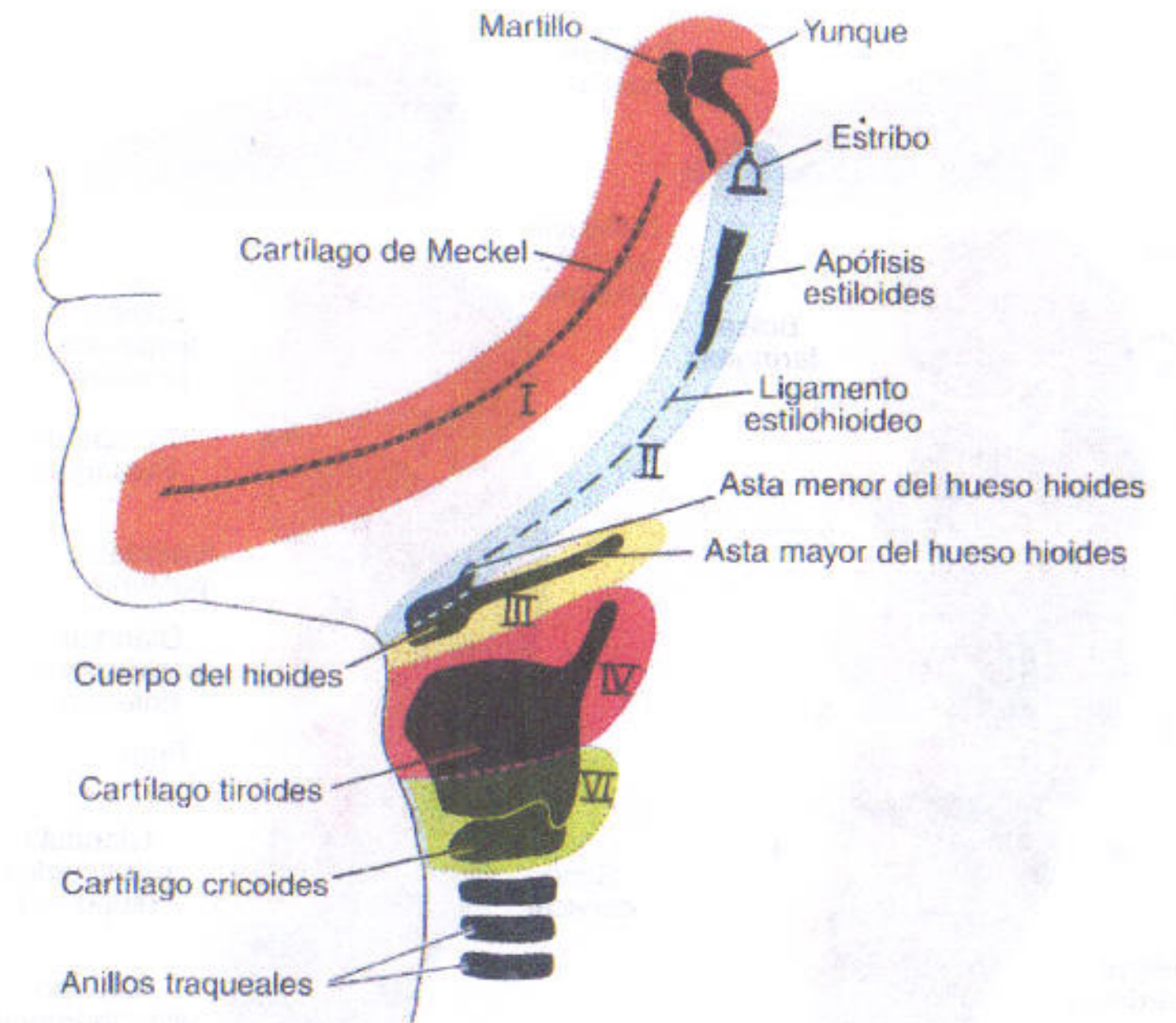


Fig. 15-9. Estructuras definitivas formadas por los componentes cartilaginosos de los diversos arcos faríngeos.

taquio o faringotimpánica. El revestimiento de la cavidad timpánica participa ulteriormente en la formación de la **membrana timpánica o tímpano** (véase cap. 16).

SEGUNDA BOLSA FARÍNGEA

El revestimiento epitelial de la segunda bolsa prolifera y forma brotes que se introducen en el mesénquima adyacente. Los brotes son invadidos secundariamente por el tejido mesodérmico, y se forma el primordio de la **amígdala palatina** (fig. 15-10). Entre el tercero y el quinto mes se produce la infiltración gradual de tejido linfático en la amígdala. Una porción de la bolsa no desaparece y se encuentra en el adulto constituyendo la **fosa tonsilar o amigdalina**.

TERCERA BOLSA FARÍNGEA

La tercera y cuarta bolsa se caracterizan en el extremo caudal por poseer las llamadas alas o prolongaciones dorsal y ventral (fig. 15-10). En la quinta semana, el epitelio del ala dorsal de la tercera bolsa se diferencia en la **glándula paratiroides inferior**, mientras que la de la porción ventral forma el **timo** (fig. 15-10). Los primordios de ambas glándulas pierden su conexión con la pared faríngea y el timo emigra entonces en dirección caudal y medial, lle-

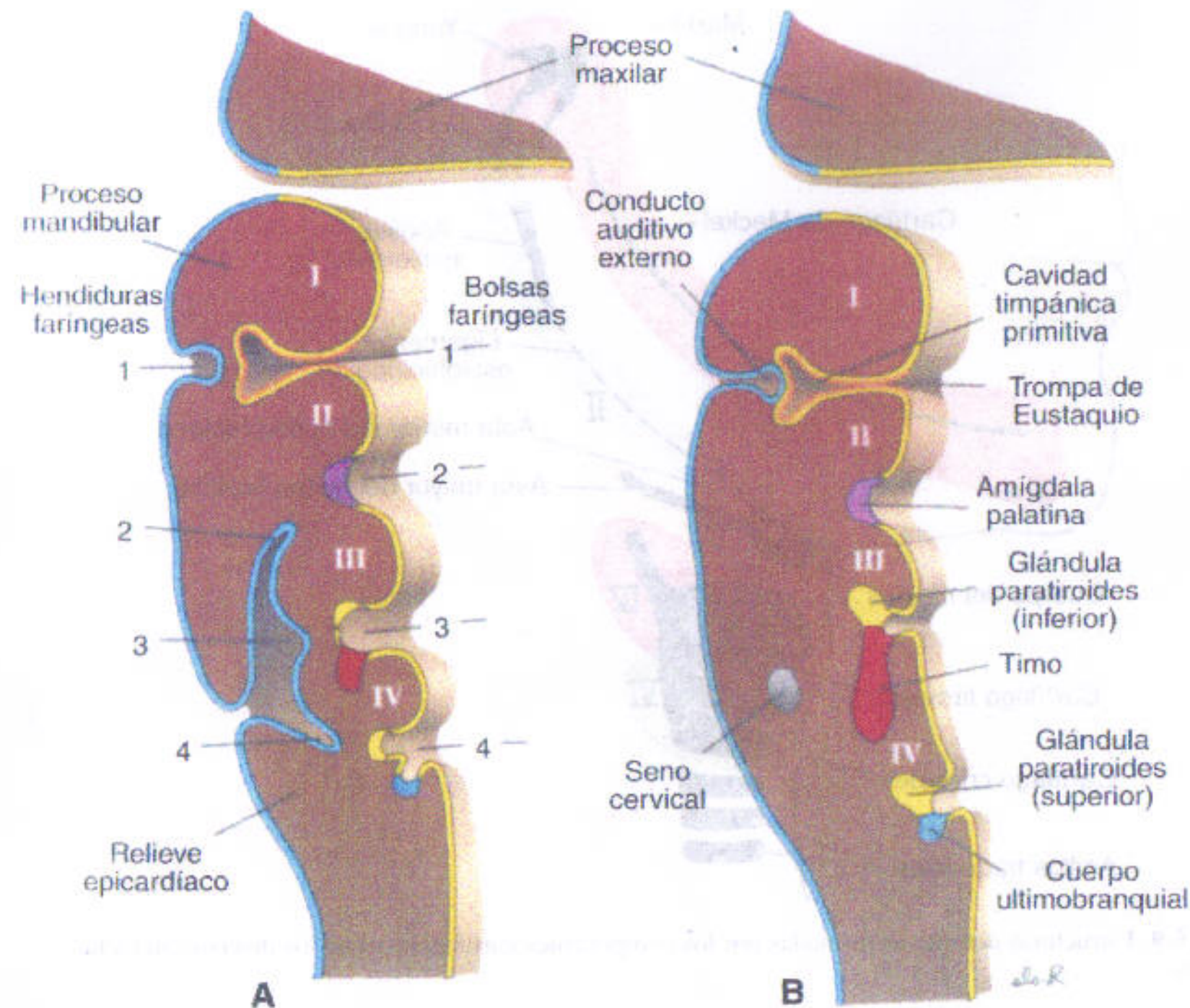


Fig. 15-10. A. Desarrollo de las hendiduras y bolsas faríngeas. Obsérvese que el segundo arco crece sobre el tercero y el cuarto, de manera que hunde las hendiduras faríngeas segunda, tercera y cuarta. **B.** Los restos de la segunda, tercera y cuarta hendiduras faríngeas forman el seno cervical, que normalmente se halla obliterado. Adviértanse las estructuras formadas por las diversas bolsas faríngeas.

vando consigo a la **paratiroides inferior** (fig. 15-11). En tanto que la porción principal del timo se desplaza rápidamente hasta alcanzar su situación definitiva en la parte anterior del tórax, donde se fusiona con su contraparte del lado opuesto, la parte de la cola persiste algunas veces incluida en la glándula tiroides o en la forma de nidos tímicos aislados.

El crecimiento y desarrollo del timo continúa después del nacimiento hasta la pubertad. En el niño pequeño la glándula ocupa un espacio considerable en el tórax y se sitúa detrás del esternón, y por delante del pericardio y los grandes vasos. Es difícil identificar esta glándula en personas mayores puesto que se ha atrofiado y ha sido reemplazada por tejido adiposo. En personas mayores es difícil identificar esta glándula.

Por último, el tejido paratiroideo de la tercera bolsa faríngea se sitúa sobre la cara dorsal de la glándula tiroides y forma la **glándula paratiroides inferior** (fig. 15-11).

CUARTA BOLSA FARÍNGEA

El epitelio del ala dorsal de esta bolsa forma la **glándula paratiroides superior**. Cuando la glándula paratiroides se separa de la pared de la faringe, se fija a la cara dorsal de la

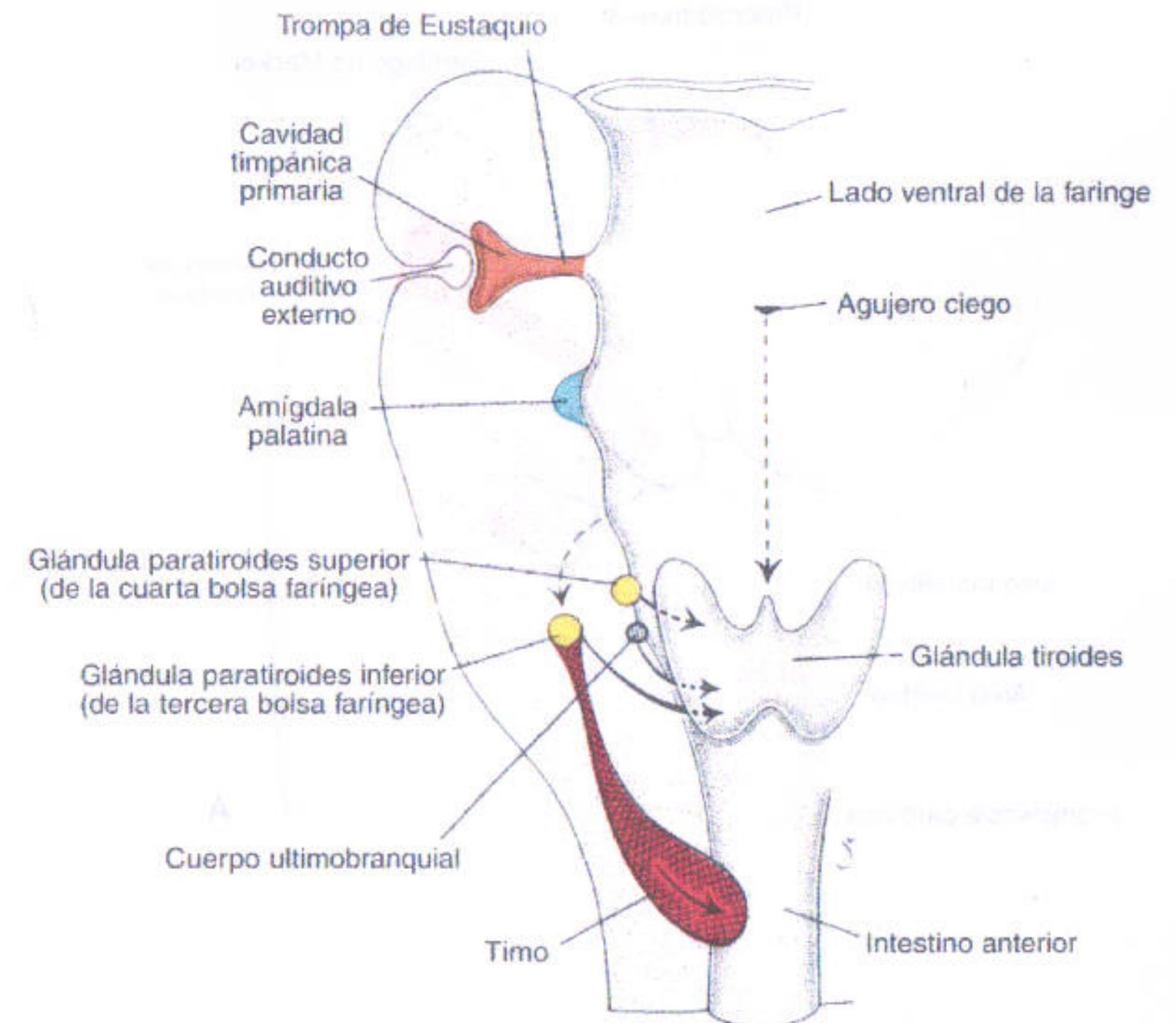


Fig. 15-11. Migración del timo, las glándulas paratiroides y el cuerpo ultimobranquial. La glándula tiroides se origina en la línea media a nivel del agujero ciego y desciende hasta alcanzar los primeros anillos traqueales.

glándula tiroides que está emigrando en dirección caudal, constituyendo la **glándula paratiroides superior** (fig. 15-11).

QUINTA BOLSA FARÍNGEA

Es la última bolsa faríngea que se desarrolla y se la suele considerar parte de la cuarta. Da origen al **cuerpo ultimobranquial**, que más tarde queda incluido en la glándula tiroides. Las células del cuerpo ultimobranquial dan origen a las **células parafoliculares** o **células C** de la glándula tiroides, las cuales secretan calcitonina, hormona que interviene en la regulación de la concentración de calcio en la sangre.

Hendiduras faríngeas

El embrión de cinco semanas se caracteriza por cuatro hendiduras (fig. 15-6), de las cuales solamente una contribuye a la estructura definitiva del embrión. La porción dorsal de la

primera hendidura se introduce en el mesénquima subyacente y origina el **conducto auditivo externo** (figs. 15-10 y 15-11). El revestimiento epitelial en el fondo del conducto contribuye a la formación del **tímpano** (véase cap. 16).

La proliferación activa del tejido mesenquimático en el segundo arco ocasiona una superposición sobre los arcos tercero y cuarto. Por último, se fusiona con el llamado **relieve epicárdico** en la porción inferior del cuello (fig. 15-10), y la segunda, la tercera y la cuarta hendidura pierden contacto con el exterior (fig. 15-10B). Las hendiduras forman una cavidad revestida por epitelio ectodérmico, el **seno cervical**, el cual desaparece por completo durante el desarrollo ulterior.

Regulación molecular del desarrollo facial

Como ya se indicó muchas de las estructuras faciales derivan de células de la cresta neural que emigran hacia los arcos faríngeos desde los bordes de los pliegues neurales craneales.

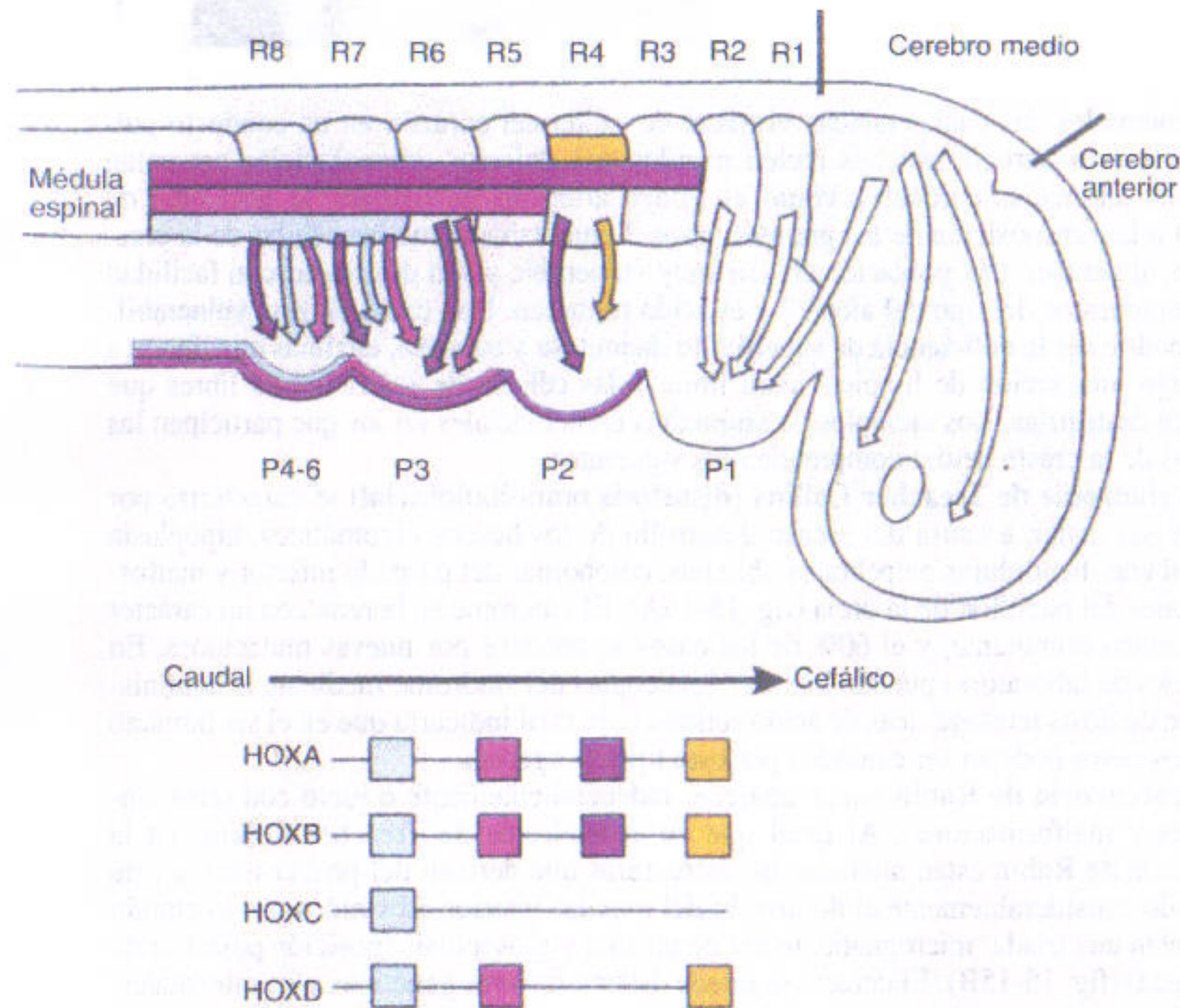


Fig. 15-12. Patrones de migración de las células de la cresta neural en los arcos faríngeos y expresión de los genes *HOX* en las rombómeras del cerebro posterior. Los genes *HOX* son expresados en patrones superpuestos teniendo en el límite más rostral el extremo 3'. Las células de la cresta trasladan este patrón de expresión de genes *HOX* a los arcos. El primer arco es invadido también por células de la cresta del cerebro medio. Estas células expresan el factor de transcripción *OTX2*, que contiene un homeodominio.

les. En el cerebro posterior, las células de la cresta se originan desde regiones segmentadas denominadas **rombómeras**. En el cerebro posterior se encuentran 8 de estos segmentos (R1 a R8), y las células de la cresta que se originan desde segmentos específicos van a poblar arcos específicos (fig. 15-12). Las células de la cresta desde R1 y R2 emigran al primer arco, las células desde R4 se dirigen al segundo arco, aquellas provenientes desde R6 y 7 se localizan en el tercer arco, y aquellas desde R8 se localizan en los arcos cuarto y sexto. Además, el primer arco recibe células de la cresta originadas desde el cerebro medio. Muy pocas células de las crestas se originan a partir de R3 y R5. La mayor parte de las células de estas rombómeras experimentan muerte celular por **apoptosis**, mientras que solo unas pocas emigran con células de la cresta originadas desde segmentos adyacentes.

El patrón de los arcos faríngeos parece ser regulado por los genes *HOX* y es impartido por las células de la cresta neural que migran hacia estas regiones (fig. 15-12). La expresión de los genes *HOX* en el cerebro posterior se produce con un patrón de superposición específica, de modo tal que la mayoría de los genes en un grupo tienen los extremos 3' en el límite más rostral (fig. 15-12). Mediante una secuencia rostrocaudal se establece una relación temporal para la expresión de los genes *HOX* dado que los genes en el extremo 3' son los primeros en expresarse. Además, los genes parálogos, por ejemplo *HOXA3*, *HOXB3* y *HOXD3* (véase cap. 5 y fig. 5-22), comparten similares dominios de expresión. Las células de la cresta llevan con ellas este patrón a los arcos, estableciendo el **código HOX faríngeo**. No se conoce el modo como se traduce el código para controlar la diferenciación de los arcos, pero un patrón de genes corriente arriba o corriente abajo debe estar involucrado. *Sonic hedgehog* puede ser uno de los reguladores corriente arriba, dado que se expresa en los arcos y se ha demostrado que regula la expresión de los genes *HOX*. Los **retinoides** (ácido retinoico) pueden también regular la expresión de los genes *HOX* de una manera dependiente de su concentración, siendo los genes del extremo 3' más respondedores que los que se encuentran en el 5'. La regulación se produce a través de **elementos que responden al ácido retinoico (RAREs)**, los cuales son sitios de unión para el ácido retinoico en las regiones promotoras de los genes *HOX*. Las deficiencias y los excesos de los retinoides interfieren la migración y la identidad axial de las células de las crestas del cerebro posterior, produciendo severos defectos craneofaciales.

Además de los genes *HOX*, *OTX2* puede participar en la morfogénesis del primer arco. Este gen, que codifica para un factor de transcripción importante para el desarrollo del cerebro, posee un homeodominio y es expresado en las regiones del cerebro anterior y del cerebro medio (véase cap. 19). Las células de la cresta neural que emigran desde el cerebro medio al primer arco llevan activado *OTX2* a esta región. Probablemente, los genes *HOX* y *OTX2* en el primer arco interactúan para originar el patrón de esta estructura.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Defectos congénitos que involucran a la región faríngea

Timo ectópico y tejido paratiroideo

Dado que el tejido glandular derivado de las bolsas pasa por un proceso de migración, no es raro que persistan glándulas accesorias o restos de tejido en su recorrido. Esto ocurre sobre todo con el tejido tímico, que puede persistir en el cuello, y con las glándulas paratiroides. Las glándulas paratiroides inferiores tienen una situación más variable que las superiores y a veces se localizan en la bifurcación de la arteria carótida primitiva.

Fístulas branquiales

Las **fístulas branquiales** se producen cuando el segundo arco faríngeo no crece caudalmente sobre el tercero y el cuarto, y los restos de la segunda, tercera y cuarta hendidura mantienen su comunicación con la superficie por medio de un conducto estrecho (fig. 15-13A). Esta fístula se presenta en la porción lateral del cuello, directamente por delante del **músculo esternocleidomastoideo** y sirve de drenaje de un **quiste cervical lateral** (fig. 15-13B). Estos quistes son vestigios del seno cervical y suelen estar localizados precisamente por debajo del ángulo del maxilar inferior (fig. 15-14). Sin embargo, pueden hallarse en cualquier sitio del borde anterior del músculo esternocleidomastoideo. A menudo el quiste cervical lateral no resulta visible en el momento del nacimiento, sino que se hace evidente más adelante al crecer.

Una anomalía poco frecuente es la **fístula branquial interna**. En estas circunstancias el seno cervical comunica con la luz de la faringe por un pequeño conducto que suele desembocar en la región amigdalina (fig. 15-13C). La fístula indica la rotura de la membrana que separa la segunda hendidura y la segunda bolsa faríngea en algún momento del desarrollo.

Células de la cresta neural y defectos craneofaciales

Las **células de la cresta neural** (fig. 15-2) son fundamentales para la formación de gran parte de la región craneofacial. En consecuencia, la interrupción del desarrollo de las células de la cresta provoca graves malformaciones craneofaciales. Dado que las células de la cresta contribuyen también a la formación de las **almohadillas endocárdicas**

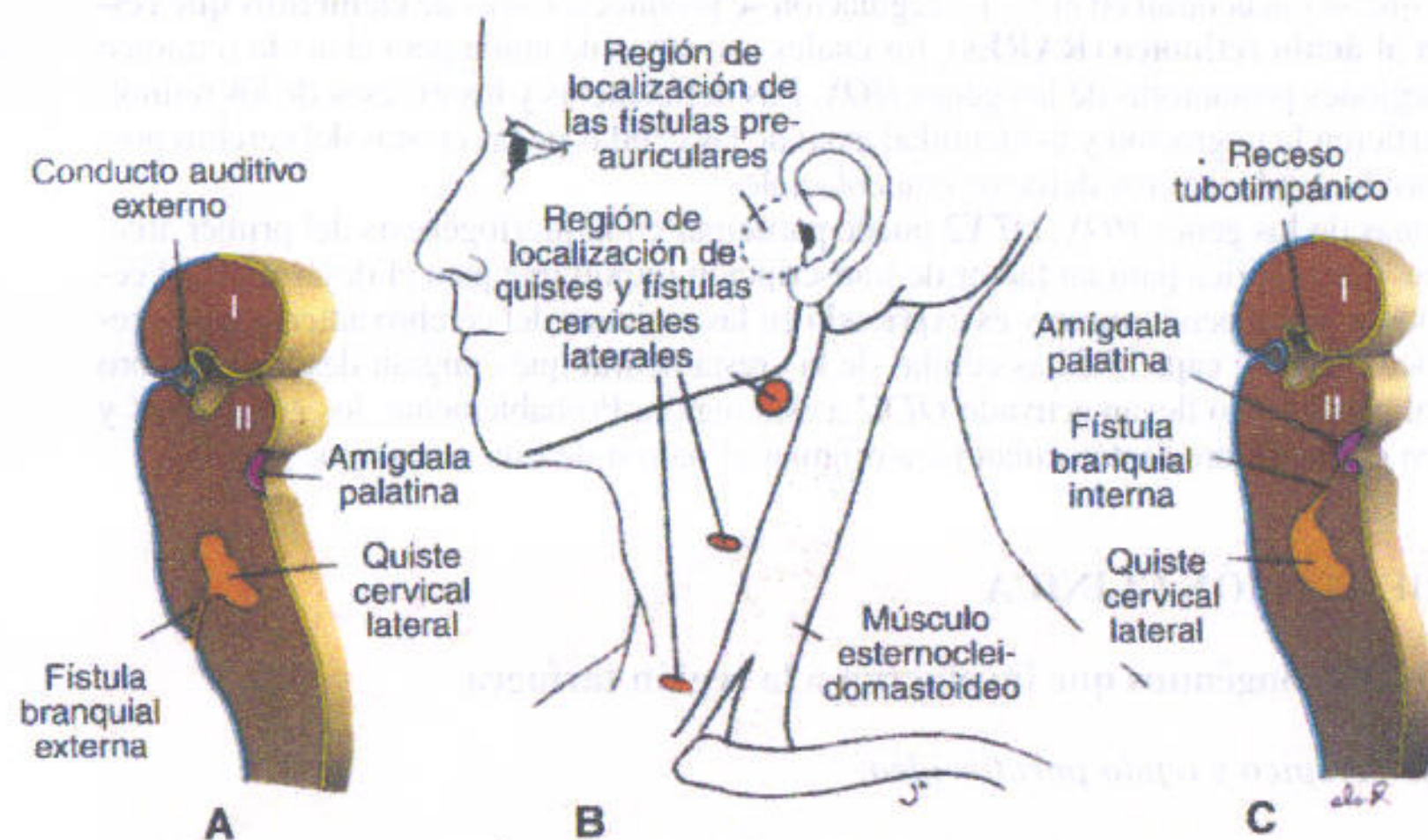


Fig. 15-13. A. Quiste cervical lateral que desemboca en la región lateral del cuello por medio de una fístula. B. Localización de los quistes y fístulas cervicales laterales por delante del esternocleidomastoideo. Obsérvese asimismo la región donde se producen las fístulas preauriculares. C. Quiste cervical lateral que desemboca en la faringe a la altura de la amígdala palatina.

Fig. 15-14. A. Paciente con quiste cervical lateral. Este quiste siempre se localiza lateralmente en el cuello por delante del músculo esternocleidomastoideo. Con frecuencia se encuentra debajo del ángulo del maxilar inferior y no aumenta de volumen hasta pasados algunos años.



troncoconales, las cuales tabican el tracto de salida del corazón en un conducto pulmonar y otro aórtico, muchos recién nacidos con defectos craneofaciales presentan también anomalías cardíacas, como el tronco arterioso persistente, la tetralogía de Fallot o la transposición de los grandes vasos. Lamentablemente las células de la cresta son, al parecer, una población celular muy vulnerable y son destruidas con facilidad por compuestos del tipo del alcohol y el ácido retinoico. Una causa de esta vulnerabilidad podría ser la deficiencia de superóxido dismutasa y catalasa, enzimas que tienen a su cargo una acción de limpieza para librar a las células de los radicales libres que pueden destruirlas. Los ejemplos de anomalías craneofaciales en los que participan las células de la cresta neural comprenden los siguientes:

El **síndrome de Treacher Collins (disostosis mandibulofacial)** se caracteriza por hipoplasia malar, a causa del escaso desarrollo de los huesos cigomáticos, hipoplasia mandibular, hendiduras palpebrales oblicuas, colobomas del párpado inferior y malformaciones del pabellón de la oreja (fig. 15-15A). El síndrome se hereda con un carácter autosómico dominante, y el 60% de los casos se produce por nuevas mutaciones. En animales de laboratorio pueden lograrse fenocopias del síndrome mediante la administración de dosis teratogénicas de ácido retinoico, lo cual indicaría que en el ser humano algunos casos podrían ser causados por este tipo de agentes.

La **secuencia de Robin** puede aparecer independientemente o junto con otros síndromes y malformaciones. Al igual que en el síndrome de Treacher Collins, en la secuencia de Robin están alteradas las estructuras que derivan del primer arco, y está afectado considerablemente el desarrollo del maxilar inferior. Los niños por lo común presentan una tríada: micrognatia, fisura de paladar y glosptosis (posición posterior de la lengua) (fig. 15-15B). El defecto se puede deber a factores genéticos y/o ambientales. También puede considerarse una deformación causada, por ejemplo, por compresión del mentón contra el tórax en el caso de oligohidramnios. El defecto primario es la hipoplasia del maxilar inferior y, como consecuencia de ello, se produce la situación posterior de la lengua que no desciende de su posición entre las crestas palatinas, lo cual impide su fusión. La anomalía se observa en uno de cada 8.500 nacidos vivos.



Fig. 15-15. Pacientes con defectos craneofaciales, que se cree que son causados probablemente por una lesión en las células de la cresta neural. **A.** Síndrome de Treacher Collins (disostosis mandibulofacial). Obsérvese el subdesarrollo de los huesos cigomáticos, el maxilar inferior pequeño y las orejas malformadas. **B.** Secuencia de Robin. Nótese la mandíbula muy pequeña (micrognatia). **C.** Secuencia de DiGeorge. Además de los defectos craneofaciales, como hipertelorismo y microstomía, existe una ausencia parcial o completa del timo. **D.** Microsomía hemifacial (espectro oculoauriculovertebral, o síndrome de Goldenhar).

La **secuencia de DiGeorge** (síndrome de la tercera y cuarta bolsas faríngea) comprende hipoplasia o falta total del timo (las células de la cresta neural contribuyen al estroma de tejido conectivo de la glándula) o glándulas paratiroides, o de ambas, acompañadas por defectos cardiovasculares o no (conducto arterioso persistente, cayado aórtico interrumpido), orejas anormales, micrognatia e hipertelorismo (separación exagerada de los ojos) (fig. 15-15C). Los pacientes con la secuencia de DiGeorge en su expresión total presentan problemas inmunológicos e hipocalcemia y en estos casos el pronóstico es desfavorable. La secuencia ocurre esporádicamente y podría tener como causa agentes teratogénicos como retinoides.

La **microsomía hemifacial** (espectro oculoauriculovertebral, síndrome de Goldenhar) incluye varias anomalías craneofaciales que por lo general afectan a los huesos maxilar, temporal y cigomático, que tienen un tamaño reducido y están aplanados. En estos pacientes se observan por lo común defectos del oído externo (anotia, microtia), oculares (tumores y quistes dermoides del globo ocular) y vertebrales (vértebras fusionadas y hemivértebras, espina bífida) (fig. 15-15D). Se observan asimetrías en el 65% de los casos, que se producen con una frecuencia de uno por cada 5.600 nacimientos. En el 50% de los casos hay otras malformaciones, entre las que se incluyen anomalías cardíacas como la tetralogía de Fallot y las comunicaciones interventriculares. Se desconocen las causas de este trastorno.

Lengua

La lengua aparece en el embrión de cuatro semanas, aproximadamente, como dos **protuberancias linguales laterales** y una **prominencia medial**, el **tubérculo impar** (fig. 15-16 A y C). Los tres abultamientos se originan en el primer arco faríngeo. Otro abultamiento hacia la línea media, la **cópula** o **eminencia hipobranquial**, está constituida por mesodermo del segundo y tercer arco, y parte del cuarto. Por último, un tercer abultamiento medial, formado por la porción posterior del cuarto arco, señala el desarrollo de la epiglotis. Inmediatamente por detrás de esta formación se encuentra el **orificio laríngeo** o conducto traqueolaríngeo, limitado a ambos lados por las **prominencias aritenoides** (véase fig. 15-16 A y C).

Como consecuencia del crecimiento de las protuberancias linguales laterales, éstas exceden el volumen del tubérculo impar y se fusionan entre sí, formando los dos tercios anteriores o cuerpo de la lengua (fig. 15-16B y D). Dado que la mucosa que cubre el cuerpo de la lengua proviene del primer arco faríngeo, la **inervación sensitiva** de esta zona proviene de la **rama maxilar inferior del nervio trigémino**. Los dos tercios anteriores, o cuerpo de la lengua, están separados del tercio posterior por un surco en forma de V llamado **surco terminal** (fig. 15-16B y D).

La porción posterior o raíz de la lengua tiene su origen en los arcos faríngeos segundo, tercero y parte del cuarto. El hecho de que en el adulto la **inervación sensitiva** de esta parte de la lengua provenga del **nervio glossofaríngeo** indica que el tejido del tercer arco ha crecido más que el del segundo.

La porción de la lengua que está más atrás y la epiglotis están innervadas por el **nervio laríngeo superior**, lo cual indica que se desarrollan desde el cuarto arco faríngeo. Algunos de los músculos de la lengua probablemente se diferencian in situ, pero la mayoría deriva de mioblastos, originados en los **somitas occipitales**. De tal manera, los músculos de la lengua son innervados por el **hipogloso**.

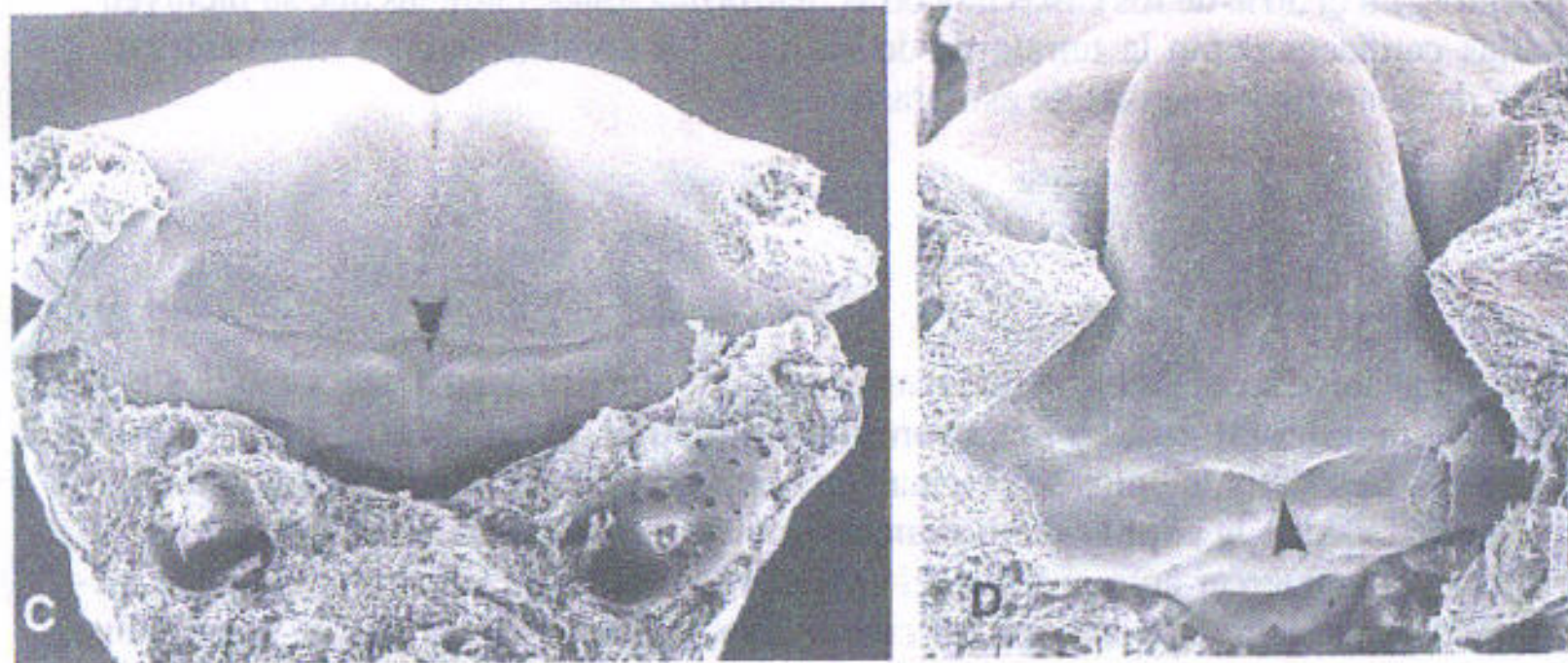
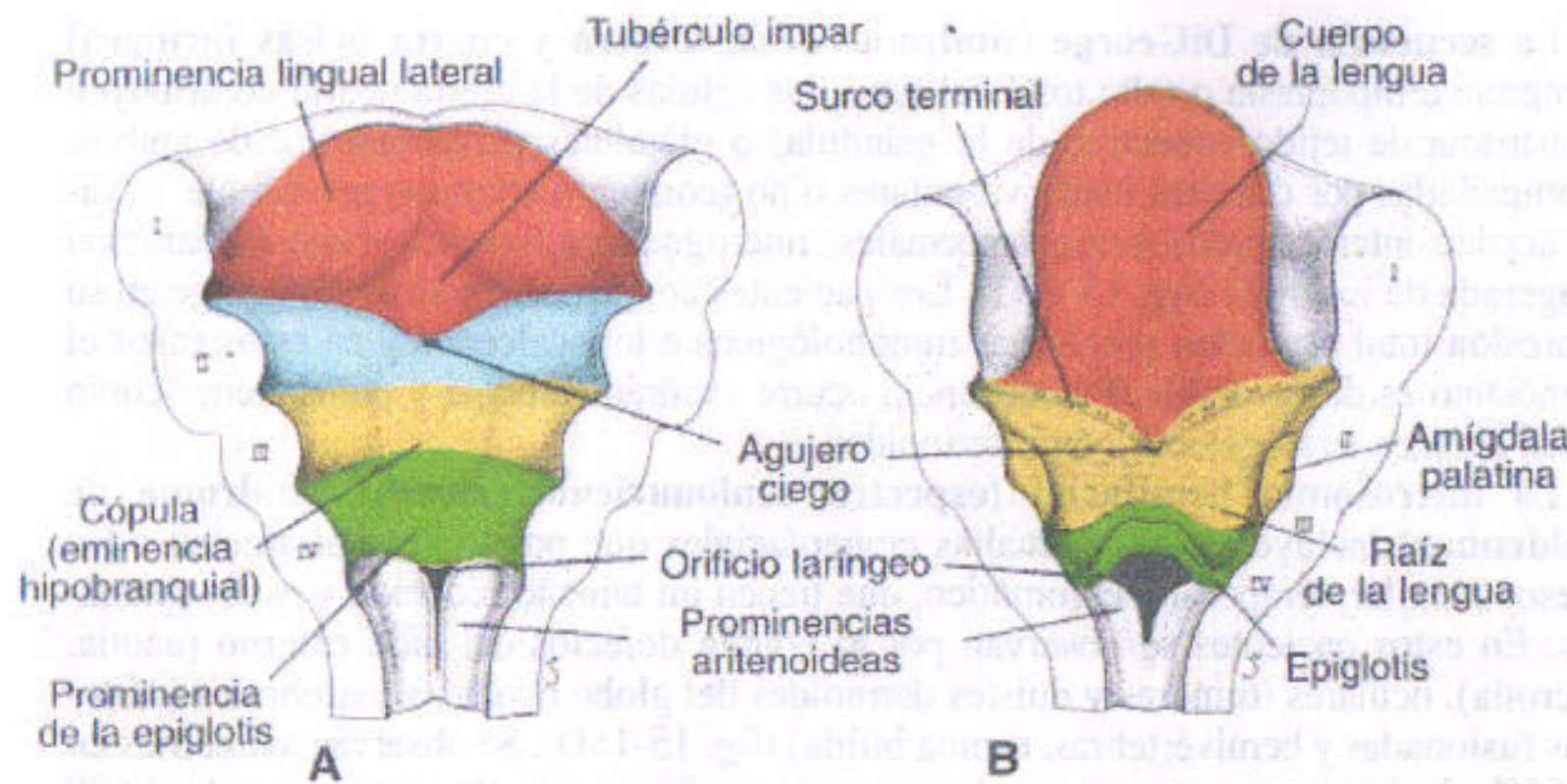


Fig. 15-16. Porción ventral de los arcos faríngeos vistos desde arriba, para apreciar el desarrollo de la lengua. Los arcos faríngeos seccionados se indican con los números I a IV. A. A las 5 semanas (6 mm aproximadamente). B. A los 5 meses. Obsérvese el agujero ciego, el sitio de origen del primordio tiroideo. C y D. Micrografías electrónicas de barrido de etapas similares del desarrollo de la lengua en embriones humanos. El sitio del agujero ciego está marcado por una depresión (puntos de flecha).

Es fácil entender cómo es la inervación sensitiva general de la lengua. El cuerpo está inervado por el nervio trigémino, correspondiente al primer arco; la raíz, por los nervios glossofaríngeo y vago, que son los nervios del tercero y cuarto arco, respectivamente. La **rama cuerda del tímpano del nervio facial** suministra **inervación sensitiva especial (para el gusto)** al cuerpo de la lengua.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Lengua frenada

La **anquiloglosia (lengua frenada)** indica que la lengua no se ha separado del piso de la boca. En condiciones normales se produce una apreciable degeneración celular y el único tejido remanente es el frenillo, que fija la lengua al piso de la boca. En la variante más común de anquiloglosia el frenillo llega hasta la punta de la lengua.

Glándula tiroides

La glándula tiroides aparece en forma de proliferación epitelial en el suelo de la faringe, entre el tubérculo impar y la cópula, en un sitio que en etapa ulterior corresponde al **agujero ciego** (figs. 15-16 y 15-17A). Más tarde la glándula tiroides desciende por delante del intestino faríngeo como divertículo bilobulado (fig. 15-17). Durante la migración la glándula permanece conectada a la lengua por medio de un conducto de pequeño calibre, el **conducto tirogloso**, el cual después desaparece.

Al continuar el desarrollo, la glándula tiroides desciende por delante del hueso hioides y los cartílagos laríngeos. A la séptima semana alcanza su situación definitiva delante de la tráquea (fig. 15-17B). Para entonces presenta un istmo estrecho en la parte media y dos lóbulos laterales. La glándula tiroides comienza a funcionar aproximadamente hacia el final del tercer mes, momento en el cual pueden observarse los primeros folículos que contienen coloide. Las **células foliculares** producen el coloide que dará origen a la **tiroxina** y la **triiodotironina**. Las **células parafoliculares** o **células C**, derivadas del **cuerpo ultimobranquial** (fig. 15-10) sirven como fuente de calcitonina.

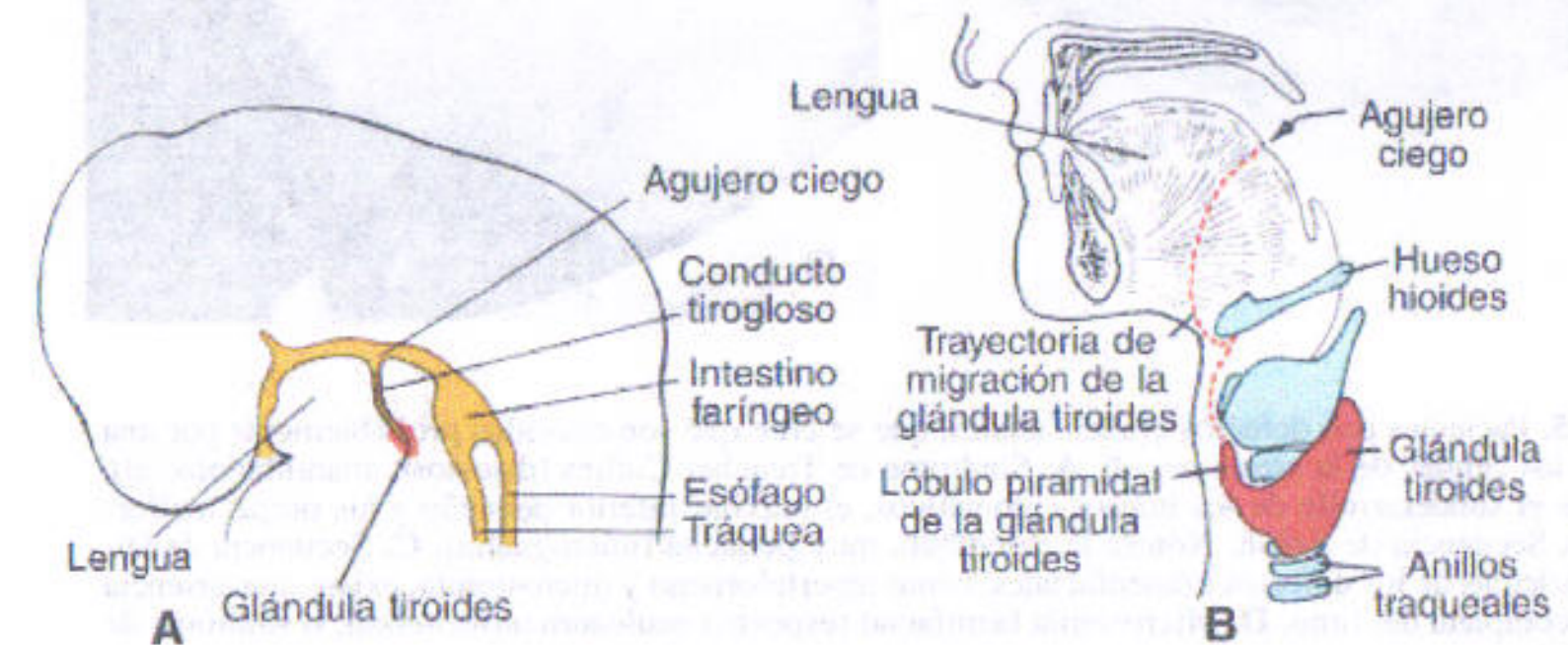


Fig. 15-17. A. El primordio tiroideo aparece en forma de divertículo epitelial en la línea media de la faringe, inmediatamente caudal al tubérculo impar. B. Posición de la glándula tiroides en el adulto. La línea entrecortada indica el trayecto de la migración.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Conducto tirogloso y anomalías tiroideas

El **quiste tirogloso** puede presentarse en cualquier sitio del trayecto de emigración de la glándula tiroidea, pero siempre está situado en la **línea media** del cuello o cerca de ella. Como su nombre lo indica es un resto quístico del conducto tirogloso. Aun cuando el 50% de estos quistes, aproximadamente, están situados cerca del hueso hioides o por debajo de éste (figs. 15-18 y 15-19), también pueden observarse en la base de la lengua o próximos al cartílago tiroideo. En ocasiones el quiste tirogloso comunica con el exterior por un conducto, la **fístula del conducto tirogloso**, que suele ser secundaria a la rotura de un quiste, aunque puede estar presente en el nacimiento.

En cualquier sitio del trayecto descendente de la glándula tiroidea puede encontrarse **tejido tiroideo aberrante**. Por lo común aparece en la base de la lengua, inmediatamente por detrás del agujero ciego, y puede presentar las enfermedades características de la glándula.

La cara

Hacia el final de la cuarta semana aparecen los **procesos faciales**, consistentes en su mayor parte de mesénquima derivado de la cresta neural y formados principalmente por el primer par de arcos faríngeos. Los **procesos maxilares** se advierten lateralmente al estomodeo

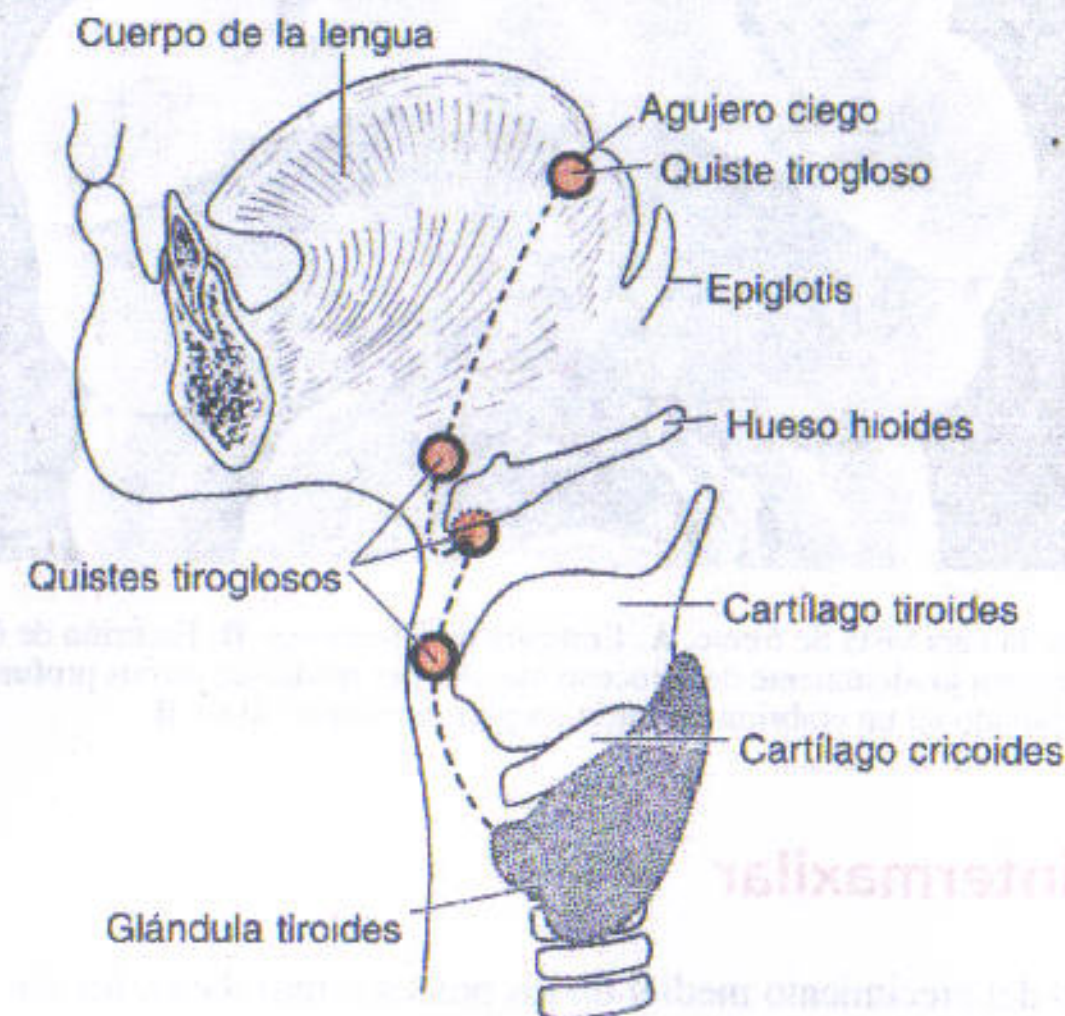


Fig. 15-18. Quistes del conducto tirogloso. Estos quistes, que a menudo se encuentran en la región hioidea, siempre se sitúan cerca de la línea media.

Fig. 15-19. Quistes tiroglosos. Estos quistes son restos del conducto tirogloso y pueden localizarse en cualquier sitio a lo largo del trayecto de migración de la glándula tiroidea. A menudo se presentan por detrás del arco del hueso hioides. Una característica diagnóstica importante es su localización en la línea media.



y en posición caudal a éste los **procesos mandibulares** (fig. 15-20). La **prominencia frontonasal**, formada por proliferación del mesénquima ventral a las vesículas cerebrales, constituye el borde superior del estomodeo. A cada lado de la prominencia frontonasal se observan engrosamientos locales del ectodermo superficial, las **placodas nasales (olfatorias)**, originadas por influencia inductora de la porción ventral del cerebro anterior (fig. 15-20).

Durante la quinta semana, las placodas nasales se invaginan para formar las **fositas nasales**, con lo cual aparecen rebordes de tejido que rodean a cada fosita y forman los **procesos nasales**. Los del lado externo son los **procesos nasales laterales** y del lado interno los **procesos nasales mediales** (fig. 15-21).

En el curso de las dos semanas siguientes los procesos maxilares continúan aumentando de volumen y simultáneamente crecen en dirección medial, comprimiendo los procesos nasales mediales hacia la línea media. En una etapa ulterior queda cubierta la hendidura que se encuentra entre el proceso nasal medial y el maxilar, y ambos procesos se fusionan (fig. 15-22). En consecuencia, el labio superior es formado por los dos procesos nasales mediales y los dos procesos maxilares. Los procesos nasales laterales no participan en la formación del labio superior. El labio inferior y la mandíbula se forman a partir de los procesos mandibulares, que se fusionan en la línea media.

En un principio los procesos maxilares y nasales laterales están separados por un surco profundo, el **surco nasolagrimal** (figs. 15-21 y 15-22). El ectodermo del suelo de este surco forma un cordón epitelial macizo, el cual se desprende del ectodermo suprayacente. Después de canalizarse, este cordón forma el conducto **nasolagrimal**: su extremo superior se ensancha y forma el **saco lagrimal**. Después del desprendimiento del cordón los procesos maxilar y nasal lateral se unen y en estas circunstancias el conducto nasolagrimal va desde el ángulo interno del ojo hasta el meato inferior de la cavidad nasal. Los procesos maxilares se ensanchan para formar los **carrillos** y los **maxilares superiores**.

La **nariz** se forma a partir de cinco prominencias faciales (fig. 15-22): la prominencia frontonasal da origen al puente de la nariz; los procesos nasales mediales fusionados forman la cresta y la punta y los procesos nasales laterales forman los lados (aletas) de la nariz (cuadro 15-2).

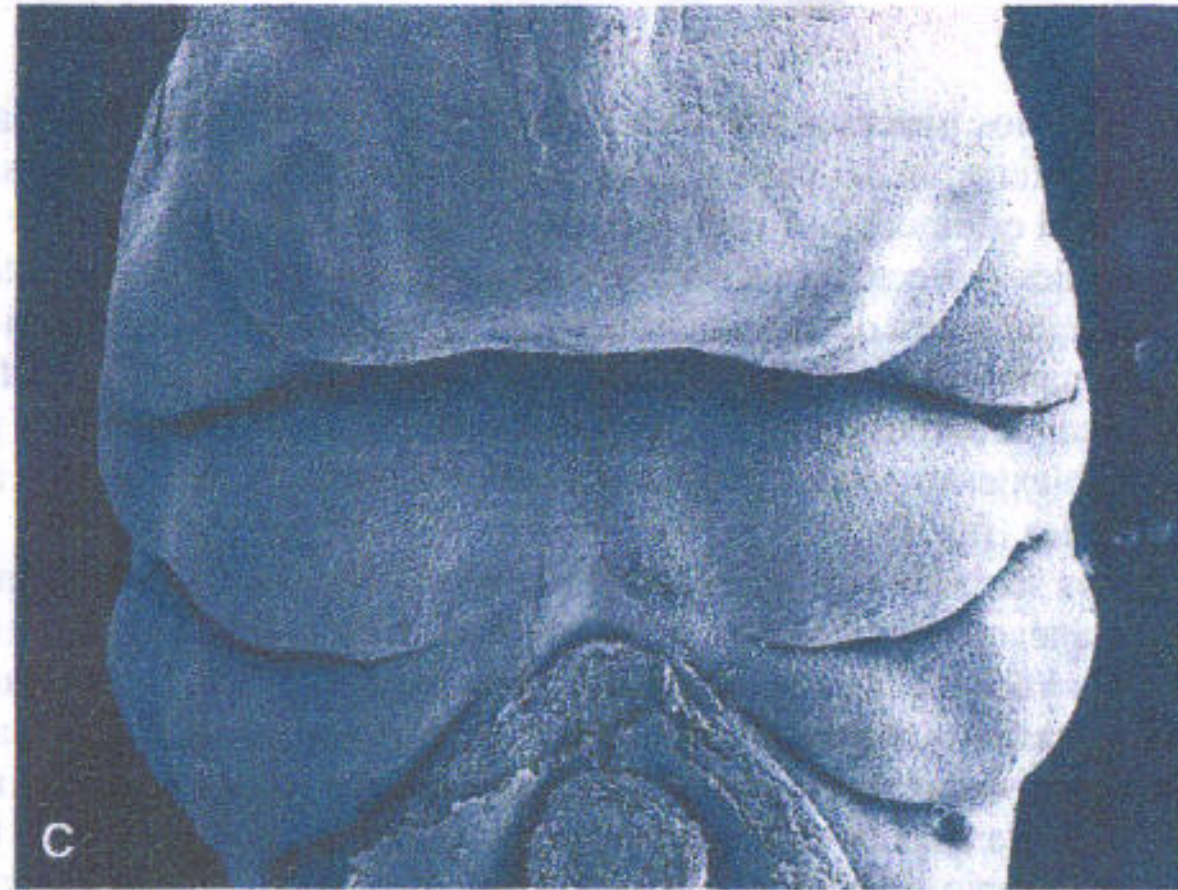
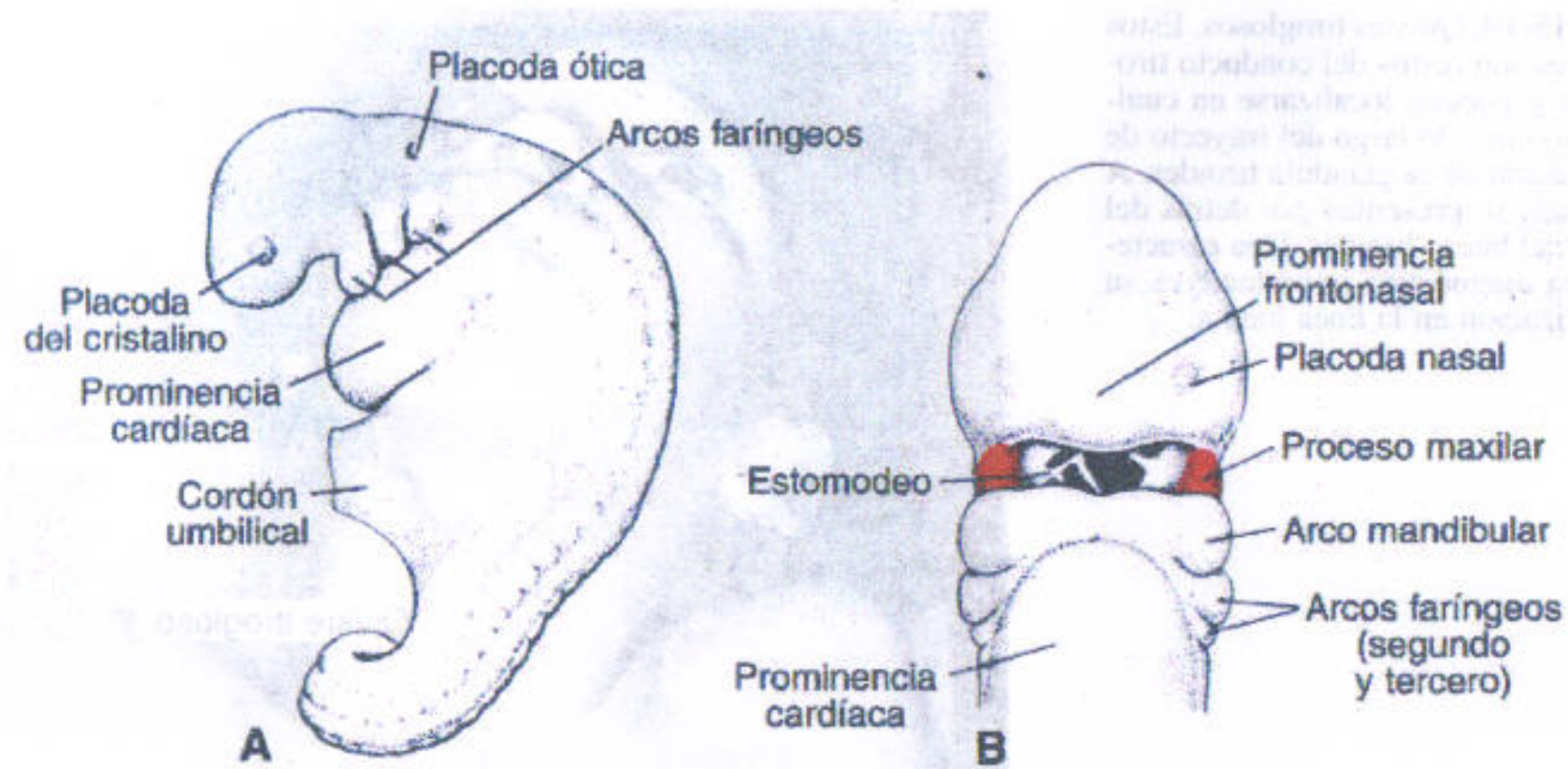


Fig. 15-20. A. Vista lateral de un embrión al término de la cuarta semana, que muestra la posición de los arcos faríngeos. B. Vista frontal de un embrión de 4 semanas y media mostrando los procesos mandibular y maxilar. Se observan las placodas nasales a cada lado de la prominencia frontonasal. C. Micrografía electrónica de barrido de un embrión humano en período similar al de B.

Cuadro 15-2. Estructuras que contribuyen a la formación de la cara

Prominencia o proceso	Estructuras que forman
Frontonasal ^a	Frente, puente de la nariz, prominencias nasales medial y lateral
Maxilar	Mejillas, porción lateral del labio superior
Nasal medial	Surco subnasal del labio superior (philtrum), cresta y punta de la nariz
Nasal lateral	Alas de la nariz
Mandibular	Labio inferior

^a La prominencia frontonasal representa una estructura impar única; todas las demás son pares.

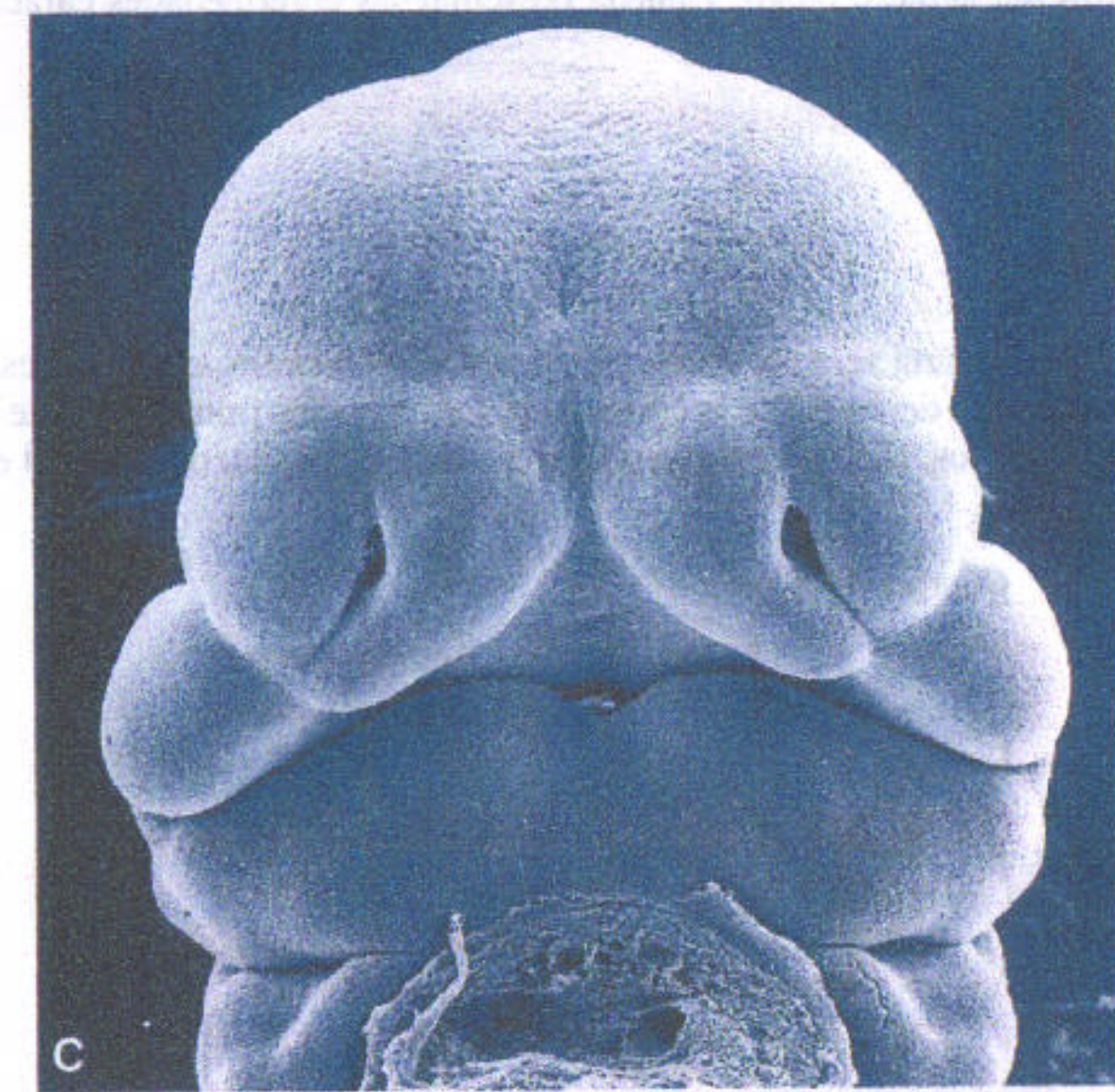
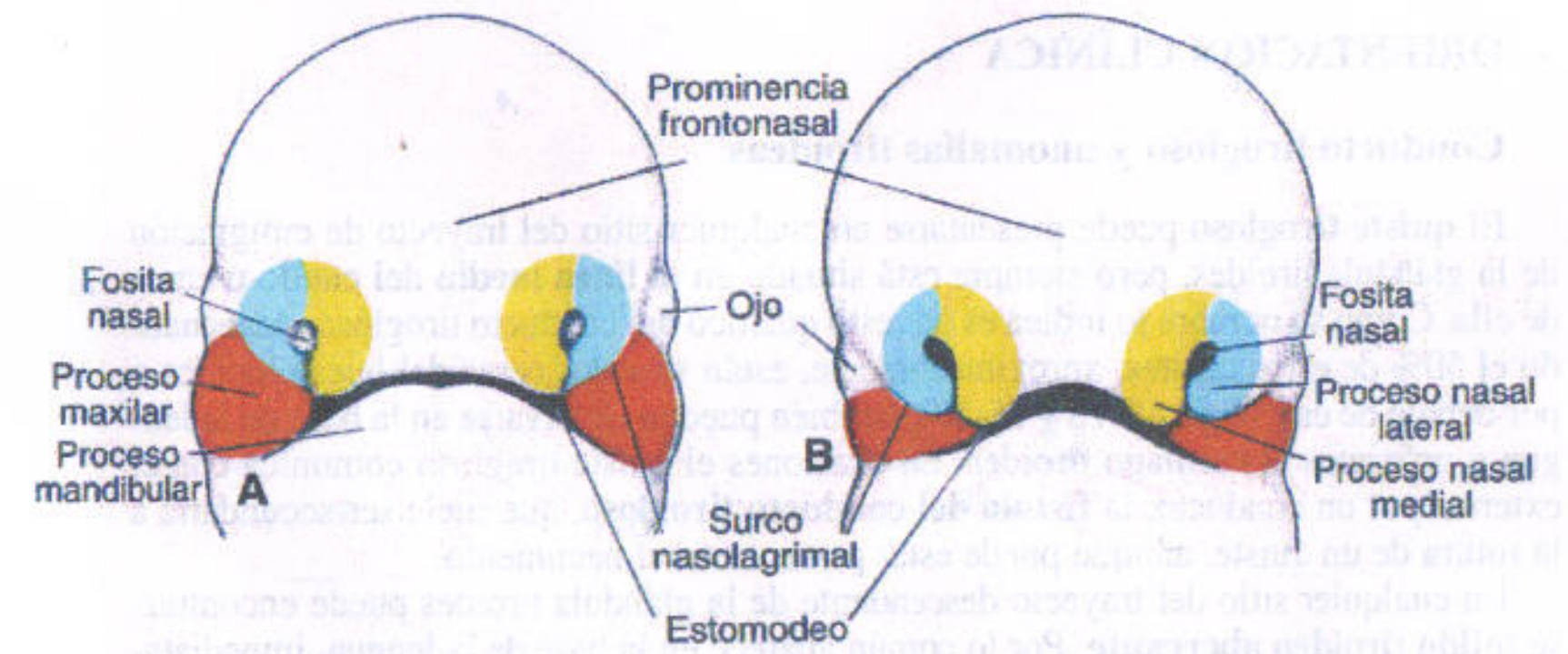


Fig. 15-21. Aspecto de la cara vista de frente. A. Embrión de 5 semanas. B. Embrión de 6 semanas. Los procesos nasales se separan gradualmente del proceso maxilar por medio de surcos profundos. C. Micrografía electrónica de barrido de un embrión de ratón en período similar al de B.

Segmento intermaxilar

Como resultado del crecimiento medial de los procesos maxilares, los dos procesos nasales mediales se fusionan no solamente en la superficie, sino también a un nivel más profundo. Las estructuras formadas por la fusión de estos procesos reciben, en conjunto, el nombre de **segmento intermaxilar**. Está compuesto por: a) un **componente labial**, que

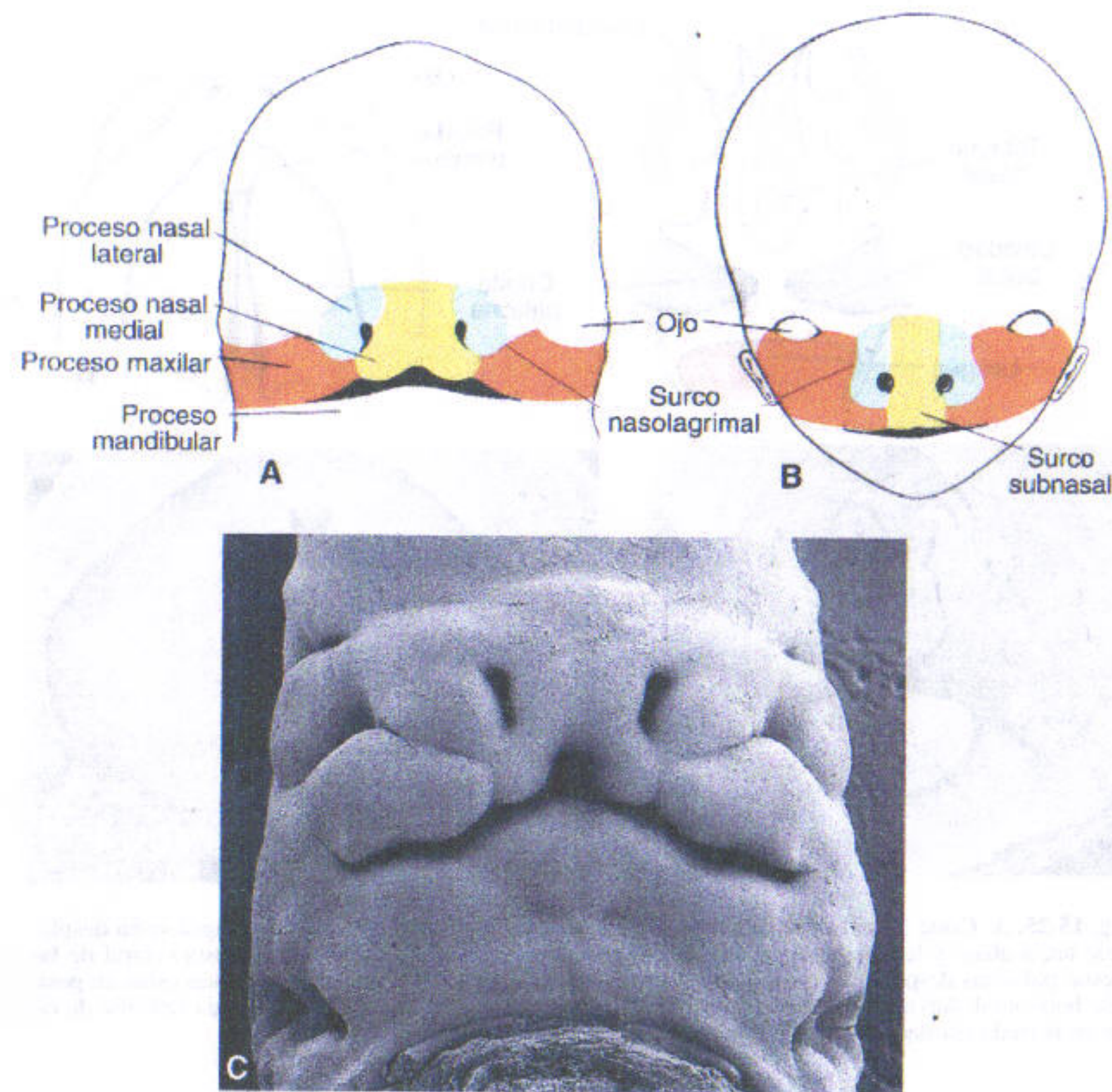


Fig. 15-22. Vistas frontales de la cara. A. Embrión de 7 semanas. Los procesos maxilares se han fusionado con los procesos nasales mediales. B. Embrión de 10 semanas. C. Micrografía electrónica de barrido de un embrión de ratón en período similar al de A.

forma el surco subnasal por arriba del labio superior; b) un **componente maxilar superior**, que lleva los cuatro incisivos, y (c) un **componente palatino**, que forma el paladar primario triangular (fig. 15-23). En dirección craneal el segmento intermaxilar se continúa con la porción rostral del **tabique nasal**, formado por la prominencia frontonasal.

Paladar secundario

Mientras que el paladar primario deriva del segmento intermaxilar (fig. 15-23), la porción principal del paladar definitivo es formada por dos evaginaciones laminares de los procesos maxilares. Estas elevaciones, llamadas prolongaciones o **crestas palatinas**, aparecen en la sexta semana de desarrollo y descienden oblicuamente a ambos lados de la lengua

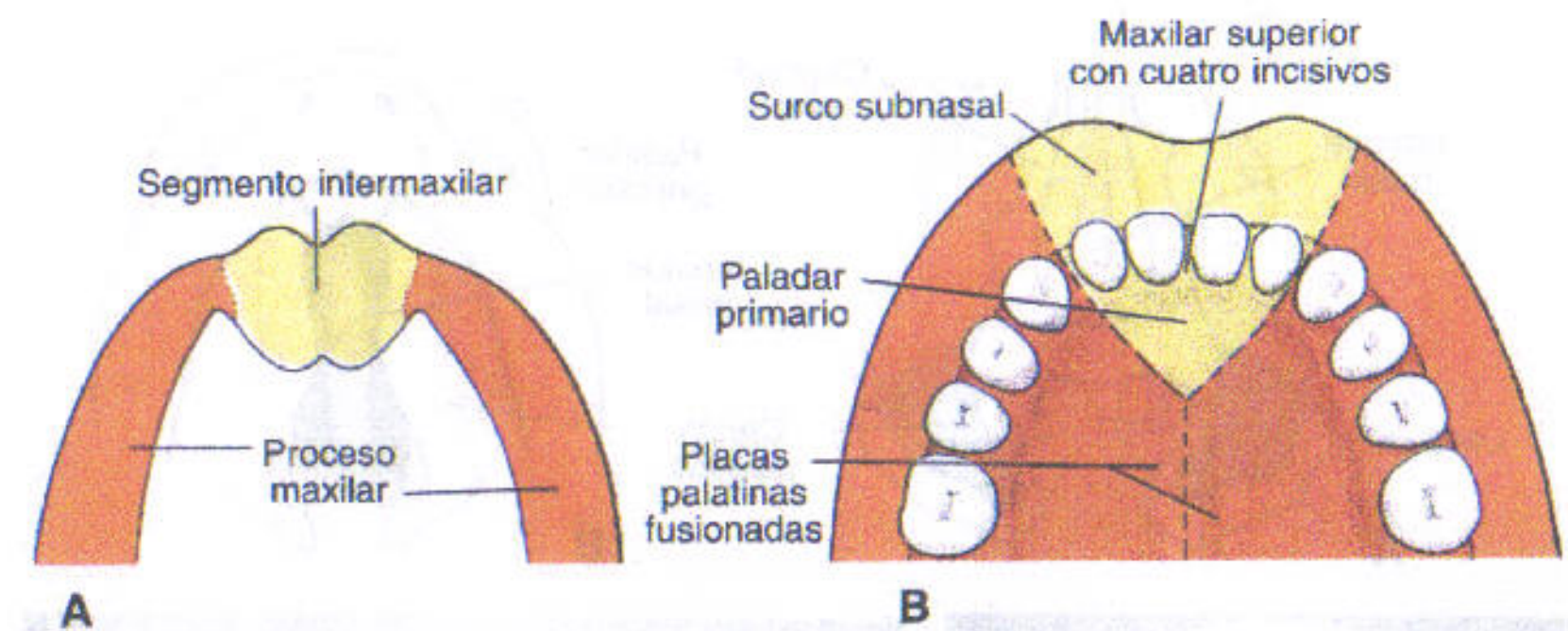


Fig. 15-23. A. Segmento intermaxilar y procesos maxilares. B. El segmento intermaxilar da origen al surco subnasal del labio superior, la parte medial del hueso maxilar con sus cuatro dientes incisivos, y el paladar primario triangular.

(fig. 15-24). Sin embargo, en la séptima semana las crestas palatinas ascienden hasta alcanzar una posición horizontal por arriba de la lengua y se fusionan entre sí: se constituye el **paladar secundario** (figs. 15-25 y 15-26).

Hacia adelante, las crestas se fusionan con el paladar primario triangular, y el **agujero incisivo** puede considerarse la marca de la línea media entre los paladares primario y secundario (fig. 15-26B). Al mismo tiempo que se fusionan las crestas palatinas, el tabique nasal crece hacia abajo y va a unirse con la superficie cefálica del paladar neoformado (fig. 15-26).

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Hendiduras faciales

El labio leporino y la fisura de paladar son defectos comunes que producen un aspecto facial anormal y dificultades del habla. El **agujero incisivo** se considera la línea divisoria entre las deformaciones **anteriores** y **posteriores**. Las anteriores al agujero incisivo comprenden el **labio leporino lateral**, la **fisura del maxilar superior** y la **hendidura entre los paladares primario y secundario** (figs. 15-27B y D y 15-28A y B). Estos defectos se deben a la falta de fusión parcial o completa del proceso maxilar con el proceso nasal medial de uno o ambos lados. Los defectos situados por detrás del agujero incisivo comprenden la **fisura del paladar (secundario)** y la **úvula fisurada** (figs. 15-27E y 15-28C y D). La fisura del paladar depende de la falta de fusión de las crestas palatinas que podría deberse al pequeño tamaño de éstas, a su falta de ascenso, a la inhibición del propio proceso de fusión o a la presencia de micrognatia que hace que la lengua no descienda entre las crestas. La tercera categoría se forma con una combinación de hendiduras tanto anteriores como posteriores al agujero incisivo (fig. 15-27F). Las fisuras anteriores varían en gravedad desde los defectos apenas visibles en el borde mucocutáneo del labio hasta fisuras que se prolongan hasta la nariz (fig. 15-28A). En casos más graves la hendidura llega más profundamente y abarca el maxilar superior,

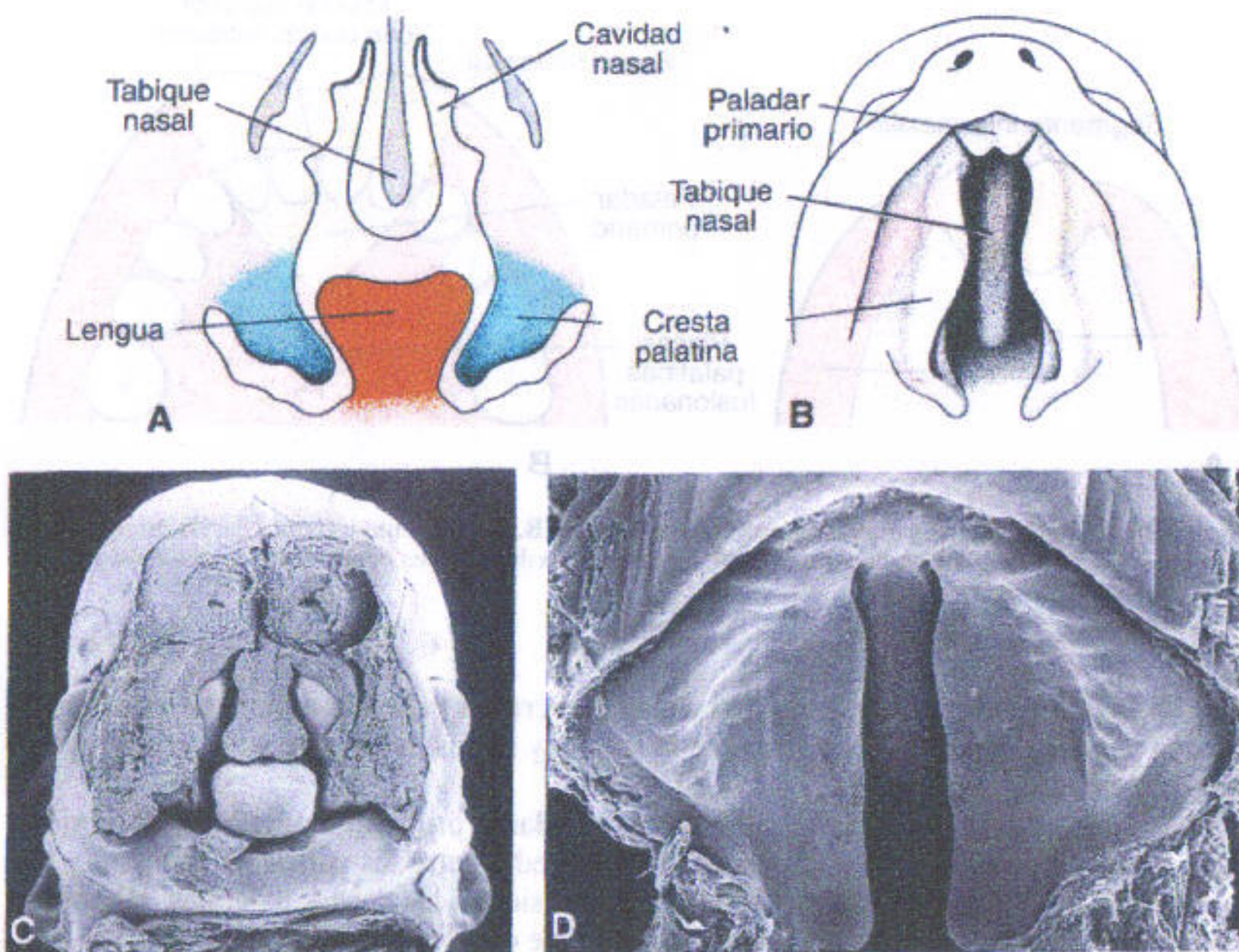


Fig. 15-24. A. Corte frontal de la cabeza de un embrión de 6 semanas y media. Las crestas palatinas están situadas en posición vertical a cada lado de la lengua. B. Vista ventral de las crestas palatinas después de la extirpación del maxilar inferior y de la lengua. Obsérvense las hendiduras entre el paladar primario triangular y las crestas palatinas, que todavía conservan su posición vertical. C. Micrografía electrónica de barrido de un embrión de ratón en período similar al de A. D. Crestas palatinas en período algo más avanzado que las de B. Las crestas se han elevado pero están muy separadas. El paladar primario se ha fusionado con las crestas palatinas secundarias.

que queda separado entre el incisivo lateral y el canino. A menudo las hendiduras de este tipo se extienden hasta el agujero incisivo (fig. 15-27C y D). De manera análoga puede variar la gravedad de las fisuras posteriores, desde las que afectan a todo el paladar secundario (fig. 15-28D) hasta hendiduras que se circunscriben a la úvula.

La **hendidura facial oblicua** se origina por la falta de fusión del proceso maxilar con el proceso nasal lateral correspondiente. Cuando así ocurre, el conducto nasolagrimal suele quedar abierto (fig. 15-28E).

El **labio leporino mediano**, anomalía poco frecuente, es causado por la fusión incompleta de los dos procesos nasales mediales en la línea media. Esta anomalía va acompañada por lo general de un surco profundo entre los lados derecho e izquierdo de la nariz (fig. 15-28F). Los niños que presentan defectos de la línea media tienen a menudo **retardo mental** y a veces también anomalías encefálicas que comprenden diverso grado de pérdida de las estructuras de la línea media. La pérdida de tejido de la línea media puede ser tan amplia que se produce la fusión de los ventrículos laterales (**holoprosencefalia**). Estos defectos son inducidos en períodos iniciales del desarrollo, al comienzo de la neurulación (19-21 días), cuando se está formando la línea media del cerebro anterior.

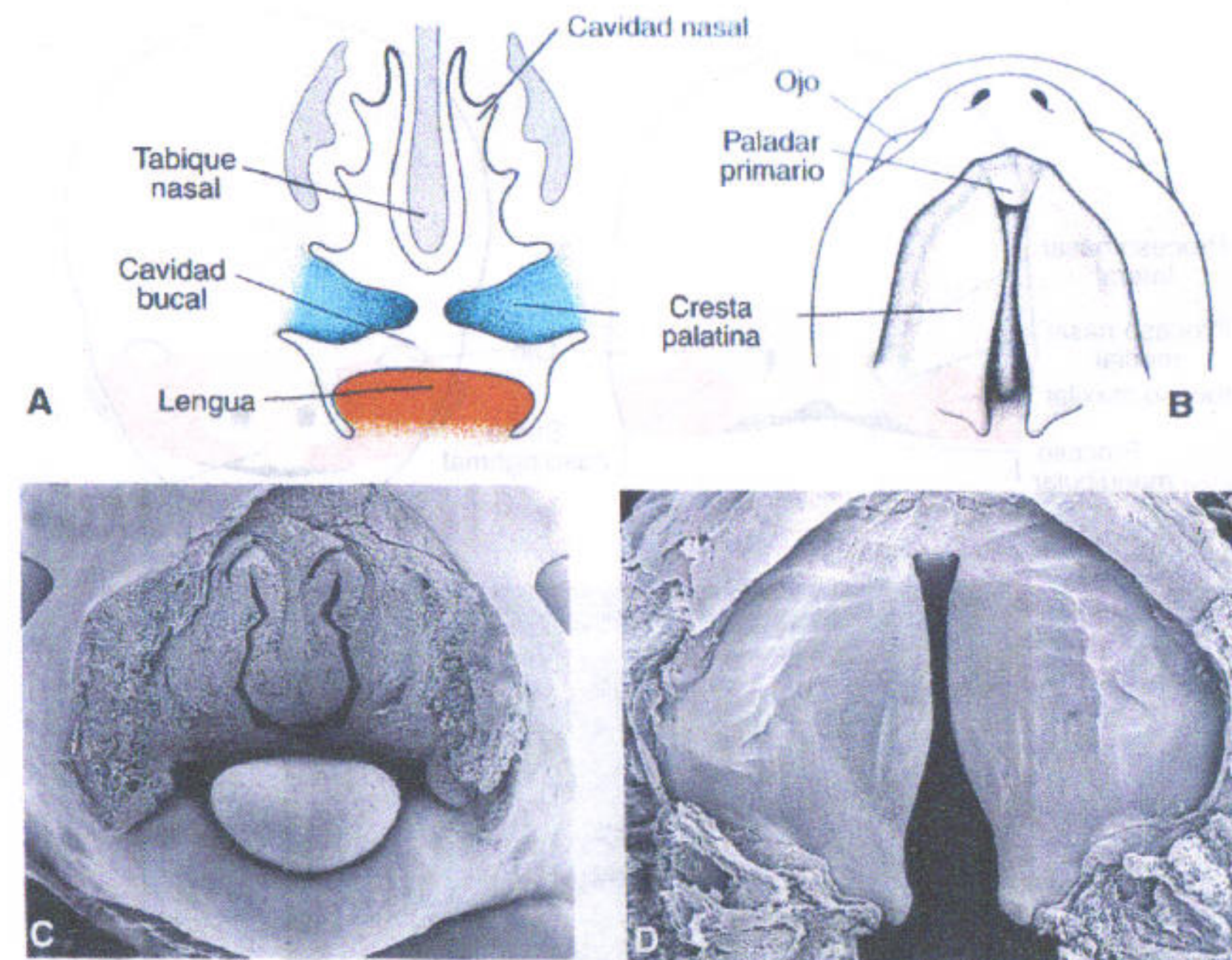


Fig. 15-25. A. Corte frontal de la cabeza de un embrión de 7 semanas y media. La lengua se ha desplazado hacia abajo y las crestas palatinas han alcanzado una posición horizontal. B. Vista ventral de las crestas palatinas después de la extirpación del maxilar inferior y de la lengua. Las crestas están en posición horizontal. Advértase el tabique nasal. C. Micrografía electrónica de barrido de un embrión de ratón en período similar al de A. D. Las crestas palatinas en período similar al de B.

La mayoría de los casos de labio leporino y fisura del paladar tienen origen multifactorial. El labio leporino (con una frecuencia aproximada de uno cada 1.000 nacimientos), se observa más en varones (80%) que en mujeres; su frecuencia es algo mayor según aumenta la edad de la madre y varía en distintos grupos de población. Si los padres son normales y han tenido un hijo con labio leporino, la probabilidad de que el niño siguiente presente el mismo defecto es del 4%. Cuando están afectados dos hermanos, el riesgo para el tercero aumenta al 9%; pero cuando uno de los padres presenta labio leporino y este defecto aparece en un hijo, la probabilidad de que el siguiente hijo resulte afectado se eleva al 17%.

La frecuencia de la **fisura del paladar** aislada es mucho menor que la del labio leporino (uno de cada 2.500 nacimientos), se observa con mayor frecuencia en las mujeres (67%) que en los varones y no tiene relación alguna con la edad de la madre. Si los padres son normales y tienen un hijo con fisura de paladar, la probabilidad de que el siguiente presente la anomalía es del 2%, aproximadamente. Sin embargo, si un familiar o uno de los padres y un hijo presentan fisura del paladar, la probabilidad aumenta al 7% y al 15% respectivamente. Se ha demostrado que en la mujer las crestas palatinas

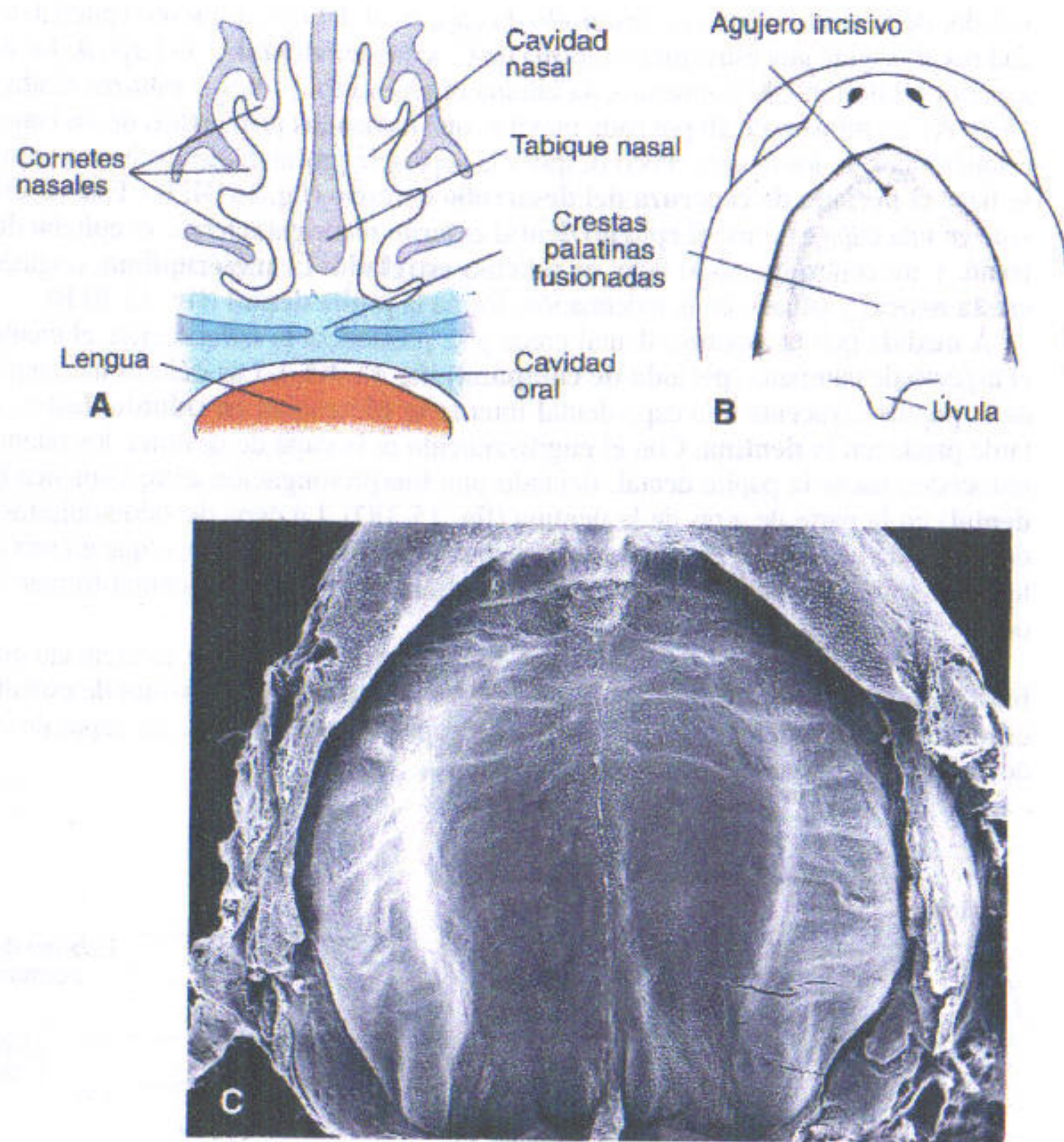


Fig. 15-26. A. Corte frontal de la cabeza de un embrión de 10 semanas. Las dos crestas palatinas se han fusionado entre sí y con el tabique nasal. B. Vista ventral del paladar. El agujero incisivo forma el límite anatómico en la línea media entre el paladar primario y el secundario. C. Micrografía electrónica de barrido de las crestas palatinas de un embrión de ratón en período similar al de B.

se fusionan alrededor de una semana después que en el varón. Esto explicaría por qué se observa con mayor frecuencia en mujeres que en varones la fisura del paladar aislada. La administración de **drogas anticonvulsivantes**, como **fenobarbital** y **difenilhidantoína**, durante el embarazo aumenta el riesgo de fisura del paladar.

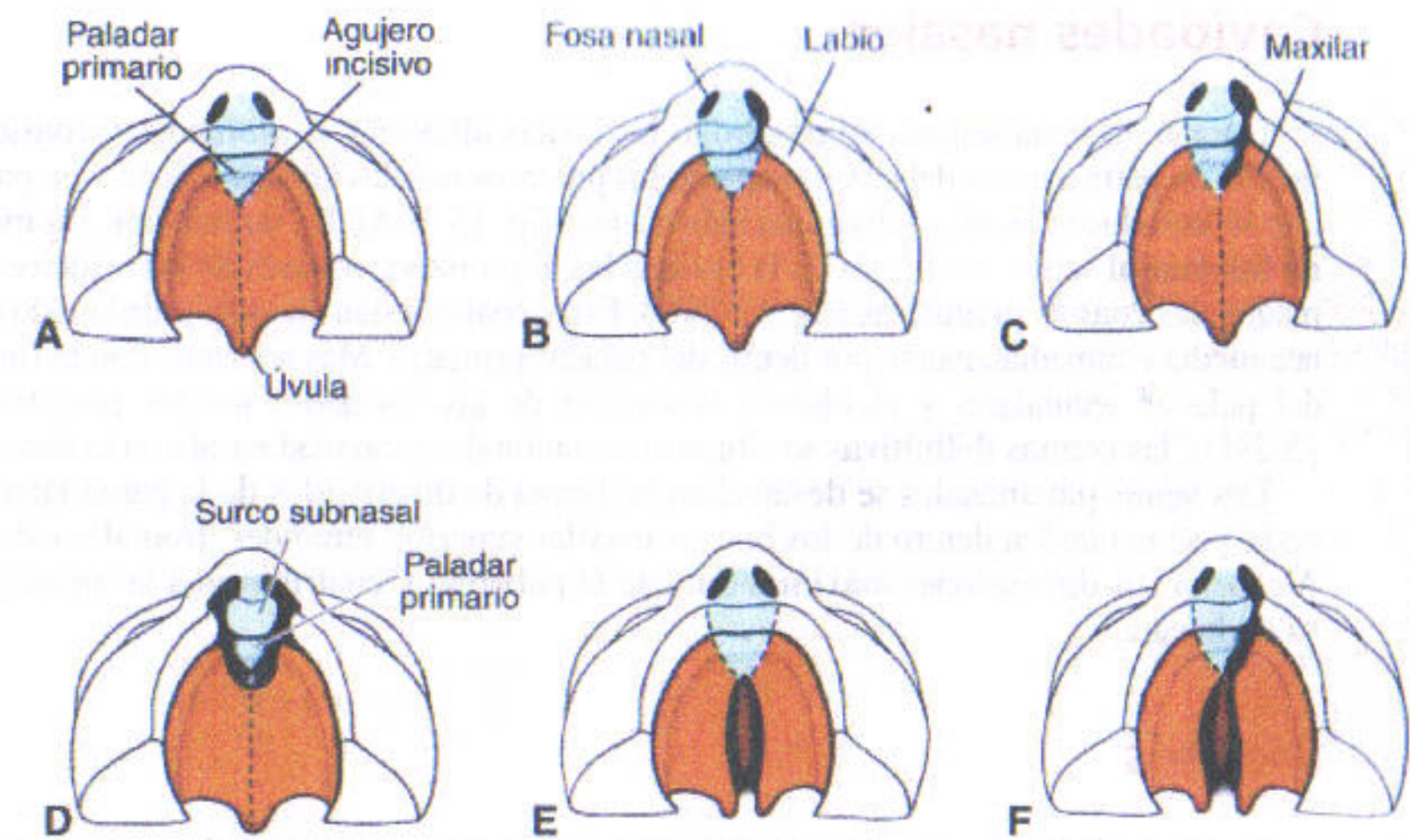


Fig. 15-27. Vista ventral del paladar, encía, labio y nariz. A. Normal. B. Labio leporino unilateral que llega hasta la nariz. C. Fisura unilateral que afecta al labio y al maxilar y se extiende hasta el agujero incisivo. D. Fisura bilateral que abarca el labio y el maxilar. E. Fisura de paladar aislada. F. Fisura de paladar combinada con labio leporino unilateral.

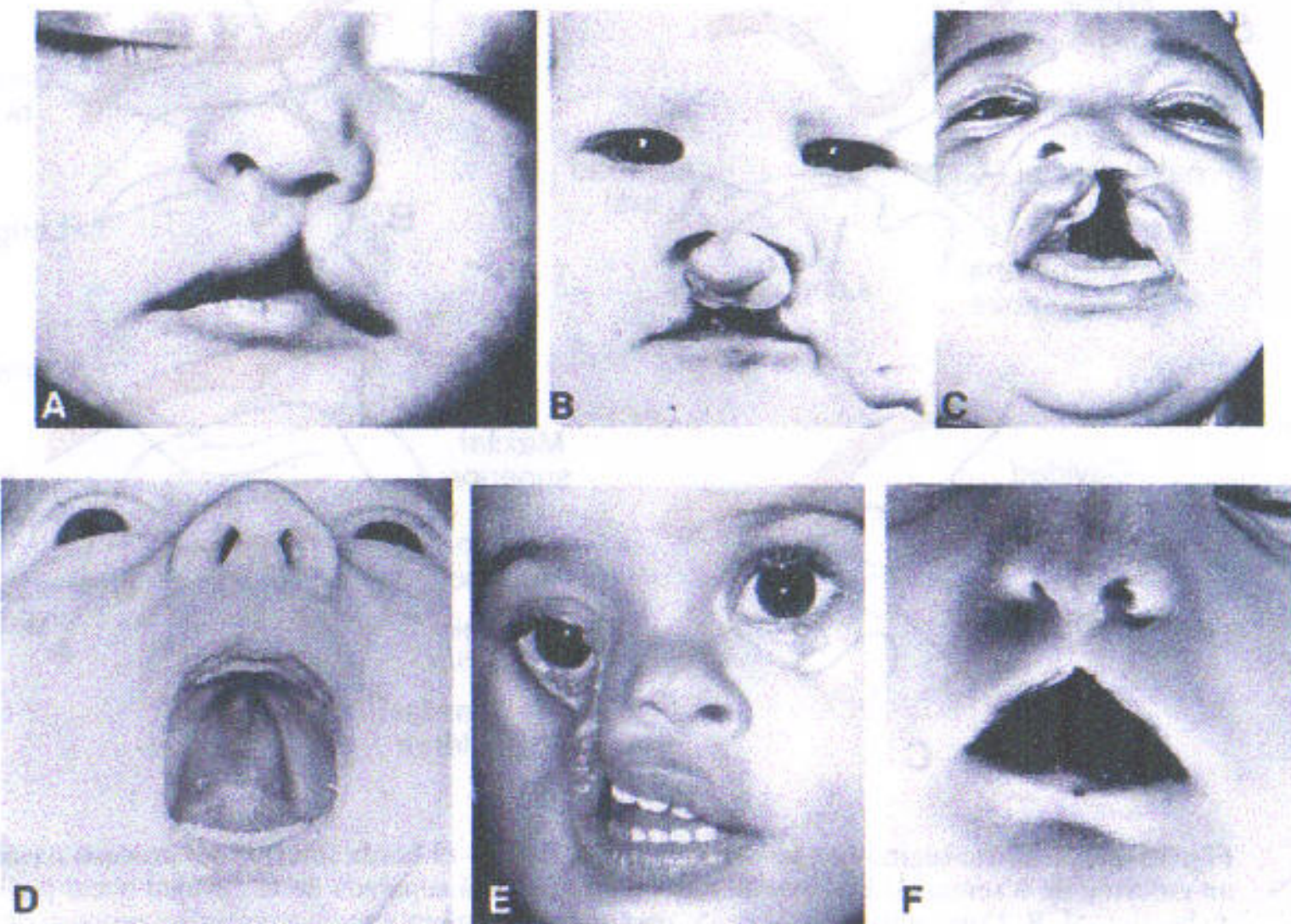


Fig. 15-28. A. Labio leporino incompleto. B. Labio leporino bilateral. C. Labio leporino, fisura de paladar y de maxilar. D. Fisura de paladar aislada. E. Hendidura facial oblicua, y F. Labio leporino de la línea media.

Cavidades nasales

Durante la sexta semana de desarrollo las fositas olfatorias se profundizan considerablemente, en parte a causa del crecimiento de los procesos nasales que las rodean y en parte porque se introducen en el mesénquima subyacente (fig. 15-29A). En un principio, la **membrana buconasal** separa las fositas de la cavidad bucal primitiva, a través de los orificios neoformados, las **coanas primitivas** (fig. 15-29C). Estas coanas están situadas a cada lado de la línea media e inmediatamente por detrás del paladar primario. Más adelante, con la formación del paladar secundario y el ulterior desarrollo de las cavidades nasales primitivas (fig. 15-29D), las **coanas definitivas** se sitúan en la unión de la cavidad nasal con la faringe.

Los **senos paranasales** se desarrollan en forma de divertículos de la pared lateral de la nariz y se extienden dentro de los huesos maxilar superior, etmoides, frontal y esfenoides. Alcanzan sus dimensiones máximas durante la pubertad y contribuyen a la forma definitiva de la cara.

Dientes

La forma de la cara no sólo está determinada por el crecimiento de los senos paranasales sino también por el desarrollo del maxilar inferior y el superior para alojar a los dientes. Al-

rededor de la sexta semana de desarrollo, la capa basal del revestimiento epitelial de la cavidad bucal origina una estructura en forma de C, la **lámina dental**, a lo largo de los maxilares superior e inferior. Ulteriormente esta lámina origina varios brotes o **esbozos dentarios** (fig. 15-30 A), en número de 10 por cada maxilar, que forman los primordios de los componentes ectodérmicos de los dientes. Poco después la superficie profunda de los brotes se invagina y se llega al **período de caperuza del desarrollo dentario** (fig. 15-30 B). Esta caperuza consiste en una capa externa, el **epitelio dental externo** una capa interna, el **epitelio dental interno**, y un centro de tejido laxo, el **retículo estrellado**. El **mesénquima**, originado en la **cresta neural** y situado en la indentación, forma la **papila dental** (fig. 15-30 B).

A medida que la caperuza dental crece y se profundiza la indentación, el diente adopta el aspecto de campana (**período de campana**) (fig. 15-30C). Las células mesenquimáticas de la papila adyacente a la capa dental interna se diferencian en **odontoblastos**, que más tarde producen la **dentina**. Con el engrosamiento de la capa de dentina, los odontoblastos retroceden hacia la papila dental, dejando una fina prolongación citoplasmática (**proceso dental**) en la parte de atrás de la dentina (fig. 15-30D). La capa de odontoblastos persiste durante toda la vida del diente y constantemente produce predentina, que en una etapa ulterior se transforma en dentina. Las células restantes de la papila dental forman la **pulpa** del diente (fig. 15-30 D).

Entretanto, las células epiteliales del epitelio dental externo se diferencian en **ameloblastos** (**formadores de esmalte**). Estas células producen largos prismas de esmalte que se depositan sobre la dentina (fig. 15-30 D). La capa de contacto entre las capas de esmalte y de dentina se denomina **unión amelodentinaria**.

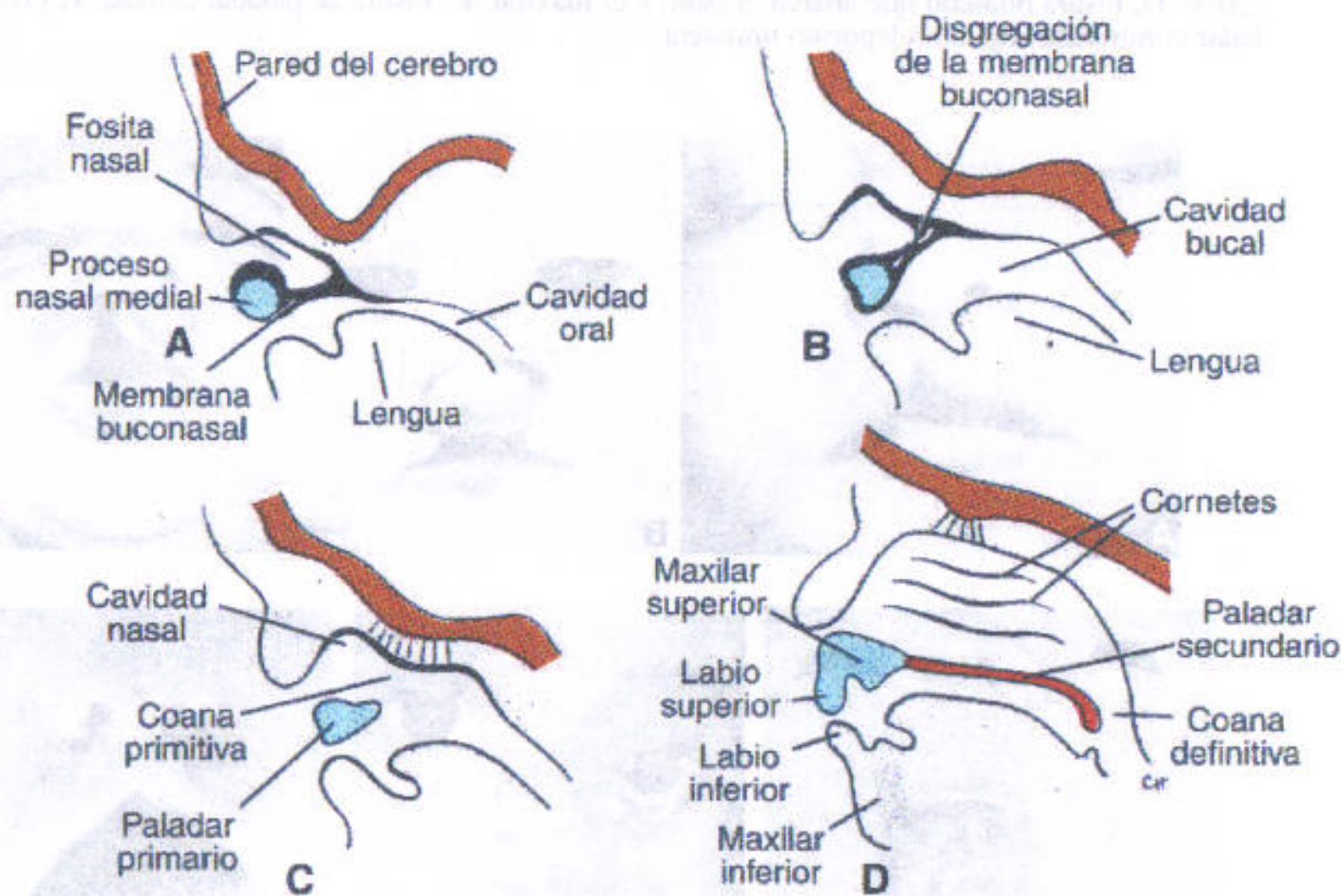


Fig. 15-29. A. Corte sagital que pasa por la fosita nasal y el borde inferior del proceso nasal medial, en un embrión de 6 semanas. La cavidad nasal primitiva está separada de la cavidad bucal por la membrana buconasal. B. Corte semejante al de A, que muestra la membrana buconasal en proceso de disgregación. C. En un embrión de 7 semanas la cavidad nasal primitiva está en comunicación abierta con la cavidad bucal. D. Corte sagital de la cara de un embrión de 9 semanas, para mostrar la separación de las cavidades nasal y bucal definitivas por el paladar primario y secundario. Las coanas definitivas se hallan localizadas en la unión de la cavidad bucal con la faringe.

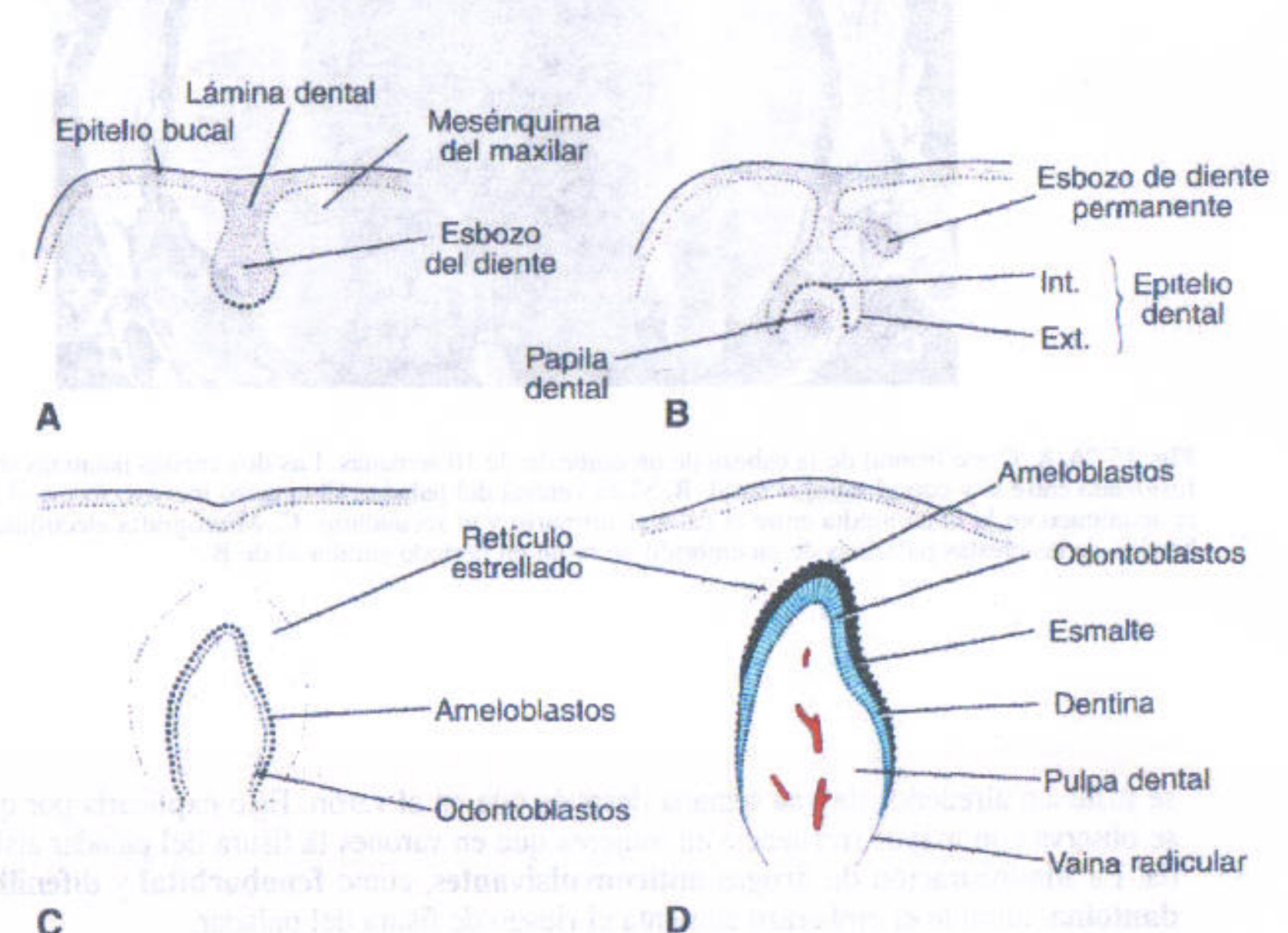


Fig. 15-30. Formación del diente en etapas sucesivas de desarrollo. A. A las 8 semanas. B. A las 10 semanas. C. A los 3 meses. D. A los 6 meses.

En un principio el esmalte se deposita en el ápice del diente y desde allí se extiende gradualmente hacia el cuello. Al engrosarse el esmalte, los ameloblastos retroceden hacia el retículo estrellado. Aquí experimentan regresión, dejando temporariamente una membrana delgada (**cutícula dental**) sobre la superficie del esmalte. Después de la erupción del diente esta membrana se va desprendiendo de a poco.

La formación de la raíz del diente comienza cuando las capas epiteliales dentales penetran en el mesénquima subyacente y forman la **vaina radicular epitelial** (fig. 15-30D). Las células de la papila dental depositan una capa de dentina que se continúa con la de la corona del diente (fig. 15-31). A medida que se deposita cada vez más dentina, la cámara pulpar se estrecha y forma finalmente un conducto por el que pasan los vasos sanguíneos y los nervios del diente.

Las células mesenquimáticas situadas por fuera del diente y en contacto con la dentina de la raíz, se diferencian en **cementoblastos** (fig. 15-31A). Estas células producen una delgada capa de hueso especializado, el **cemento**. Por fuera de la capa de cemento el mesénquima da origen al **ligamento periodontal** (fig. 15-31), que mantiene firmemente en posición a la pieza dentaria y al mismo tiempo actúa como amortiguador de choques.

A medida que la raíz se alarga, la corona es empujada poco a poco a través de los tejidos suprayacentes hasta llegar a la cavidad bucal (fig. 15-31B). La erupción de los **dientes temporarios, deciduos o de leche** se produce entre los 6 y los 24 meses después del nacimiento.

Los **esbozos de los dientes permanentes** están situados en la cara lingual de los dientes temporarios y se forman durante el tercer mes de la vida intrauterina. Estos esbozos permanecen latentes hasta aproximadamente el sexto año de la vida posnatal (fig. 15-32), cuando empiezan a crecer, empujan a los dientes de leche y contribuyen a su caída. A medida que se va desarrollando un diente permanente, la raíz del diente deciduo correspondiente es resorbida por los osteoclastos.

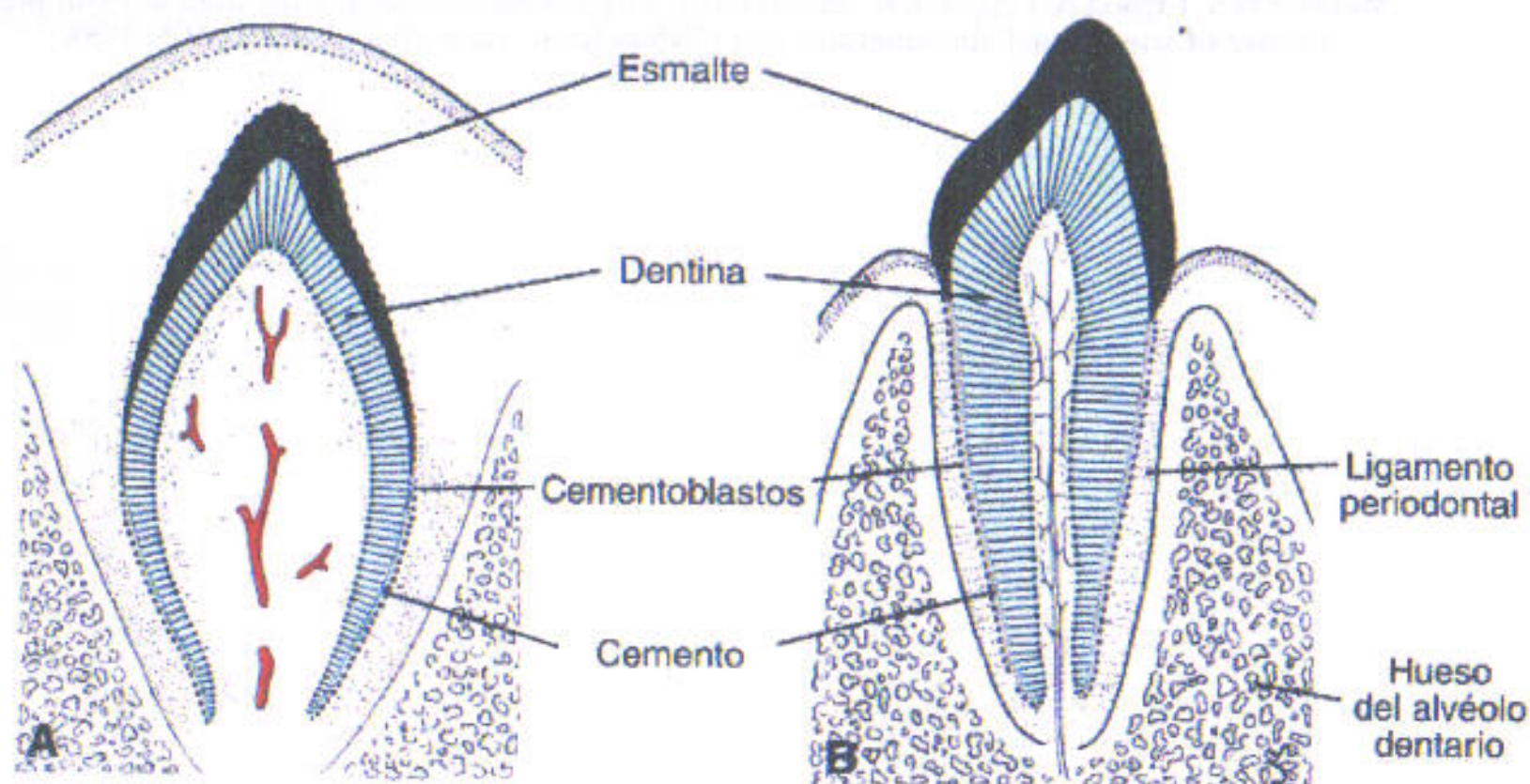


Fig. 15-31. El diente inmediatamente antes del nacimiento (A) y después de su erupción (B).

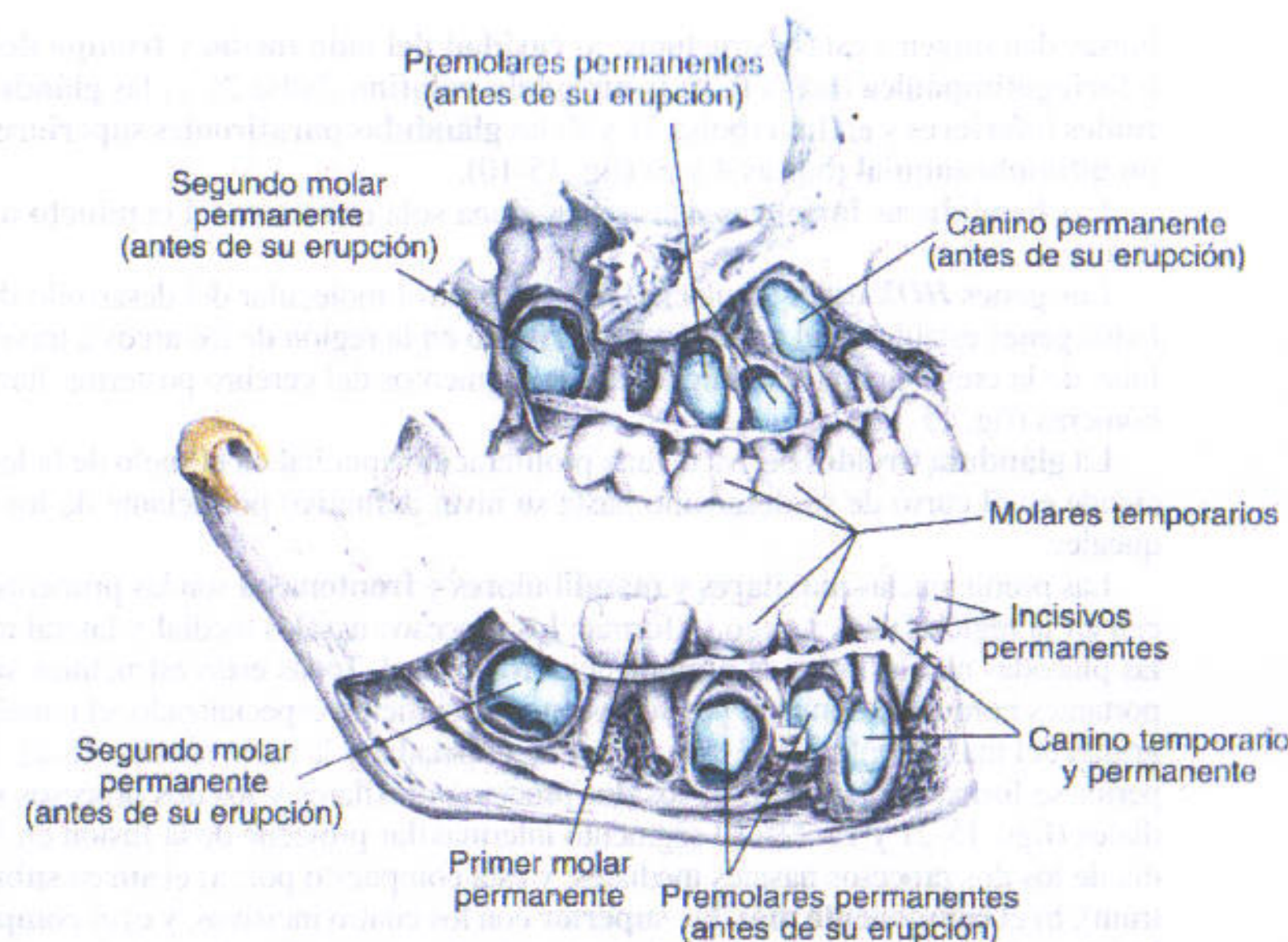


Fig. 15-32. Reemplazo de los dientes temporarios por dientes permanentes en un niño de 8 o 9 años.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Anomalías dentales

A veces el neonato presenta los **dientes de nacimiento**. Por lo general están involucrados los incisivos inferiores que en estos casos suelen tener formación anormal y poseen escaso esmalte.

Los dientes pueden presentar anomalías de número, forma y tamaño. Pueden resultar manchados por sustancias exógenas, como las **tetraciclinas**, o tener defectos del esmalte, lo cual se debe a menudo a **deficiencia de vitamina D (raquitismo)**. Son numerosos los factores que afectan al desarrollo del diente y entre ellos se incluyen las influencias genéticas y ambientales.

RESUMEN

Los **arcos faríngeos (branquiales)**, formados por barras de tejido mesenquimático y separados entre sí por bolsas y hendiduras faríngeas, confieren el aspecto típico a la cabeza y el cuello durante la cuarta semana (fig. 15-3). Cada arco posee su propia arteria (fig. 15-4), su nervio craneal (fig. 15-7), su elemento muscular y cartílago o elemento esquelético propio (figs. 15-8 y 15-9; cuadro 15-1). El endodermo de las **bolsas faríngeas** origina un cierto número de glándulas endocrinas y parte del oído medio. En el siguiente orden las

bolsas dan origen a estas estructuras: a) **cavidad del oído medio y trompa de Eustaquio o faringotimpánica** (bolsa 1), b) la **amígdala palatina** (bolsa 2), c) las **glándulas paratiroides inferiores y el timo** (bolsa 3), y d) las **glándulas paratiroides superiores y el cuerpo ultimobranquial** (bolsas 4 y 5) (fig. 15-10).

Las **hendiduras faríngeas** dan origen a una sola estructura, el **conducto auditivo externo**.

Los **genes HOX** están involucrados en el control molecular del desarrollo de los arcos. Estos genes establecen el **código arco faríngeo** en la región de los arcos a través de las células de la cresta neural que migran desde segmentos del cerebro posterior, llamados **rombómeros** (fig. 15-12).

La **glándula tiroides** deriva de una proliferación epitelial en el suelo de la lengua y desciende en el curso de su desarrollo hasta su nivel definitivo por delante de los anillos traqueales.

Las prominencias **maxilares y mandibulares y frontonasal** son las primeras que aparecen en la región facial. Luego se forman los procesos nasales medial y lateral alrededor de las placodas nasales sobre la prominencia frontonasal. Todas estas estructuras son muy importantes porque determinan, por su fusión y crecimiento especializado, el tamaño y la integridad del maxilar inferior, el labio superior, el paladar y la nariz (cuadro 15-2). El labio superior se forma por la fusión de los dos procesos maxilares y los dos procesos nasales mediales (figs. 15-21 y 15-22). El segmento intermaxilar proviene de la fusión en la línea media de los dos procesos nasales mediales, y está compuesto por: a) el **surco subnasal** (philtrum), b) el **componente maxilar superior** con los cuatro incisivos, y c) el **componente palatino**, que forma el paladar primario triangular. La nariz deriva de: a) la **prominencia frontonasal** que forma el **punte**, b) los **procesos nasales mediales** que forman la **cresta** y la **punta**, y c) los **procesos nasales laterales** que forman las **alas** (fig. 15-22). La fusión de las **crestas palatinas**, formadas a partir de los **procesos maxilares**, origina los **paladares duros (secundario) y blandos**. Puede presentarse una serie de defectos, como fisuras y hendiduras, por fusión parcial o incompleta de estos tejidos mesenquimáticos, que puede tener por causa factores hereditarios o la administración de drogas (difenhidantoína).

La forma adulta definitiva de la cara está determinada en gran medida por el desarrollo de los **senos paranasales**, los **cornetes nasales** y los **dientes**. Estos últimos se desarrollan a partir de un componente ectodérmico y mesodérmico. El **esmalte** es formado por los **ameloblastos** (figs. 15-30 y 15-31). Se dispone sobre una gruesa capa de **dentina** producida por los **odontoblastos**, derivados de la cresta neural. El **cemento** lo producen los **cementoblastos**, otros derivados mesenquimáticos que se encuentran en la raíz dentaria. Aunque los primeros dientes (**temporarios, deciduos o de leche**) aparecen entre los 6 y los 24 meses de la vida posnatal, los **dientes permanentes** o definitivos, que reemplazan a los de leche, se forman principalmente durante el tercer mes de desarrollo intrauterino (fig. 15-32).

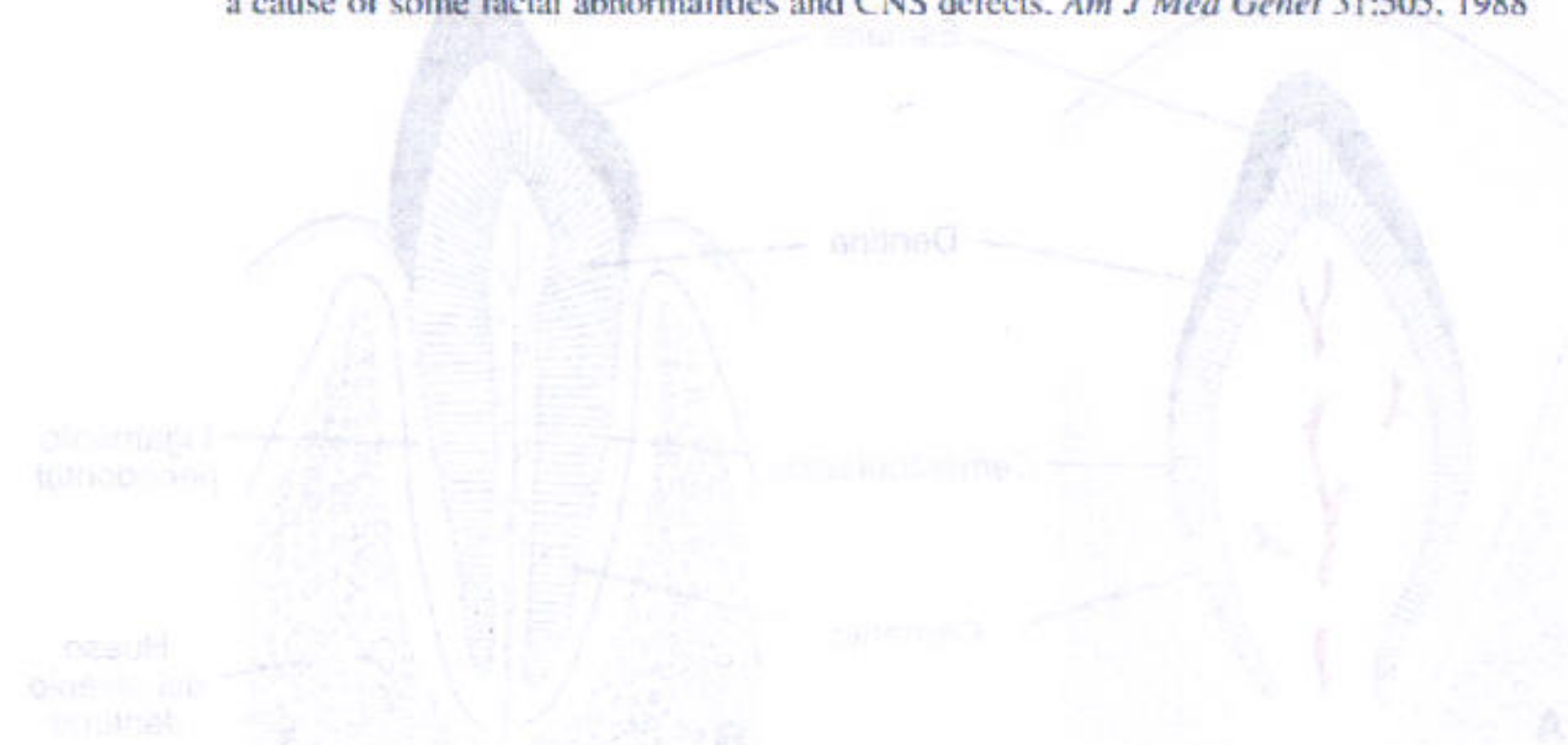
PROBLEMAS A RESOLVER

1. ¿Por qué se considera que las células de la cresta neural son tan importantes en el desarrollo craneofacial?
2. Supongamos que lo consultan por el caso de un niño con maxilar inferior muy pequeño y orejas que sólo están representadas por pequeñas protuberancias bilaterales. El niño ha tenido numerosos episodios de neumonía y se lo considera pequeño para su edad. ¿Cuál podría ser el diagnóstico y qué factores habrían causado estas anomalías?

3. Un niño nace con labio leporino mediano. ¿Hay que buscar otras anomalías?
4. Un niño presenta una tumefacción en la línea media por debajo del arco del hueso hioides. ¿Qué podría ser y cuál sería su base embriológica?

Lecturas sugeridas

- Couly GF, Coltey PM, LeDouarin NM: The triple origin of the skull in higher vertebrates: a study of quail-chick chimeras. *Development* 117:409, 1993.
- Ferguson MWJ: Palate development. *Dev Suppl* 103:41, 1988.
- Freidberg J: Pharyngeal cleft sinuses and cysts, and other benign neck lesions. *Pediatr Clin North Am* 36:1451, 1989.
- Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS (eds): *Syndromes of the Head and Neck*. New York, Oxford University, 1990.
- Le Douarin NM: Patterning of neural crest derivatives in the avian embryo in vivo and in vitro studies. *Dev Biol* 159:24, 1993.
- Lumsden A, Sprawson N, Graham A: Segmental origin and migration of neural crest cells in the hind-brain region of the chick embryo. *Development* 113:1281, 1991.
- Nichols DH: Mesenchyme formation from the trigeminal placodes of the mouse embryo. *Am J Anat* 176:1931, 1986.
- Noden DM: Cell movements and control of patterned tissue assembly during craniofacial development. *J Craniofac Genet Dev Biol* 11:192, 1991.
- Osumi-Yamashita N, Ninomiya Y, Doi H, Eto K: The contribution of both forebrain and midbrain crest cells to the mesenchyme in the frontonasal mass of mouse embryos. *Dev Biol* 164(2):409, 1994.
- Poswillo D: The aetiology and pathogenesis of craniofacial deformity. *Dev Suppl* 103:207, 1988.
- Sulik KK, Cook CS, Webster WS: Teratogens and craniofacial malformations: relationships to cell death. *Dev Suppl* 103:213, 1988.
- Sulik KK, et al.: Fetal alcohol syndrome and DiGeorge anomaly: critical ethanol exposure periods for craniofacial malformation as illustrated in an animal model. *Am J Med Genet* 2(suppl):97, 1986.
- Sulik KK, et al.: Mandibulofacial dysostosis (Treacher Collins syndrome): a new proposal for pathogenesis. *Am J Med Genet* 27:359, 1987.
- Sulik KK, Schoenwolf GC: Highlights of craniofacial morphogenesis in mammalian embryos, as revealed by scanning electron microscopy. *Scanning Electron Microsc* 4:1735, 1985.
- Thorogood P: The head and face. In Thorogood P (ed): *Embryos, Genes, and Birth Defects*. New York, Wiley & Sons, 1997.
- Webster WS, Lipson AH, Sulik KK: Interference with gastrulation during the third week of pregnancy as a cause of some facial abnormalities and CNS defects. *Am J Med Genet* 31:505, 1988.



16 Oído

El oído, en el adulto es una unidad anatómica relacionada con la audición y el equilibrio. Sin embargo, en el embrión se desarrolla a partir de tres porciones totalmente diferentes: a) el **oído externo**, que funciona como órgano que recoge los sonidos; b) el **oído medio**, que conduce los sonidos del oído externo al interno, y c) el **oído interno**, que convierte las ondas sonoras en impulsos nerviosos y registra los cambios de equilibrio.

Oído interno

La primera manifestación del desarrollo del oído puede observarse en embriones de 22 días, aproximadamente, en forma de un engrosamiento del ectodermo superficial a cada lado del rombencéfalo (figs. 16-1). Estos engrosamientos, las **placodas óticas**, se invaginan rápidamente y forman las **vesículas óticas** o **auditivas** (**otocistos**) (fig. 16-2). En el curso del desarrollo ulterior cada vesícula se divide en a) un componente ventral que da origen al **sáculo** y al **conducto coclear**, y b) un componente dorsal que forma el **utrículo**, los **conductos semicirculares** y el **conducto endolinfático** (figs. 16-3-16-6). Las estructuras epiteliales así formadas constituyen el **laberinto membranoso**.

SÁCULO, CARACOL Y ÓRGANO DE CORTI

En la sexta semana de desarrollo, el sáculo forma una evaginación tubular en su polo inferior (fig. 16-3C-E y G). Este brote, el **conducto coclear**, se introduce en el mesénquima circundante en forma de espiral hasta que, al término de la octava semana, ha completado dos vueltas y media (fig. 16-3D y E). En este momento su conexión con la porción restante del sáculo se limita a un conducto estrecho, el **conducto reuniens** o **de Hensen** (fig. 16-3E; véase además fig. 16-8).

El mesénquima que rodea al conducto coclear pronto se diferencia en cartilago (fig. 16-4A). En la décima semana esta corteza cartilaginosa experimenta vacuolización y se forman dos espacios perilinfáticos, la **rampa vestibular** y la **rampa timpánica** (fig. 16-4B y C). En esta etapa, el conducto coclear queda separado de la rampa vestibular por la **membrana vestibular**, y de la rampa timpánica por la **membrana basilar** (fig. 16-4C). La pared lateral del conducto coclear se mantiene unida al cartilago adyacente por el **ligamento espiral**, mientras que el ángulo interno está unido y parcialmente sostenido por una larga prolongación cartilaginosa, la **columela**, futuro eje del caracol óseo (fig. 16-4B).

Las células epiteliales del conducto coclear son, en un principio, todas iguales (fig. 16-4A). Sin embargo, al continuar el desarrollo forman dos crestas: la **cresta interna**, futuro **limbo de la lámina espiral**, y la **cresta externa** (fig. 16-4B). Esta última produce una hilera interna y tres o cuatro hileras externas de **células ciliadas**, que son las células sensitivas del sistema auditivo (fig. 16-5). Están cubiertas por la **membrana tectoria**, sustancia

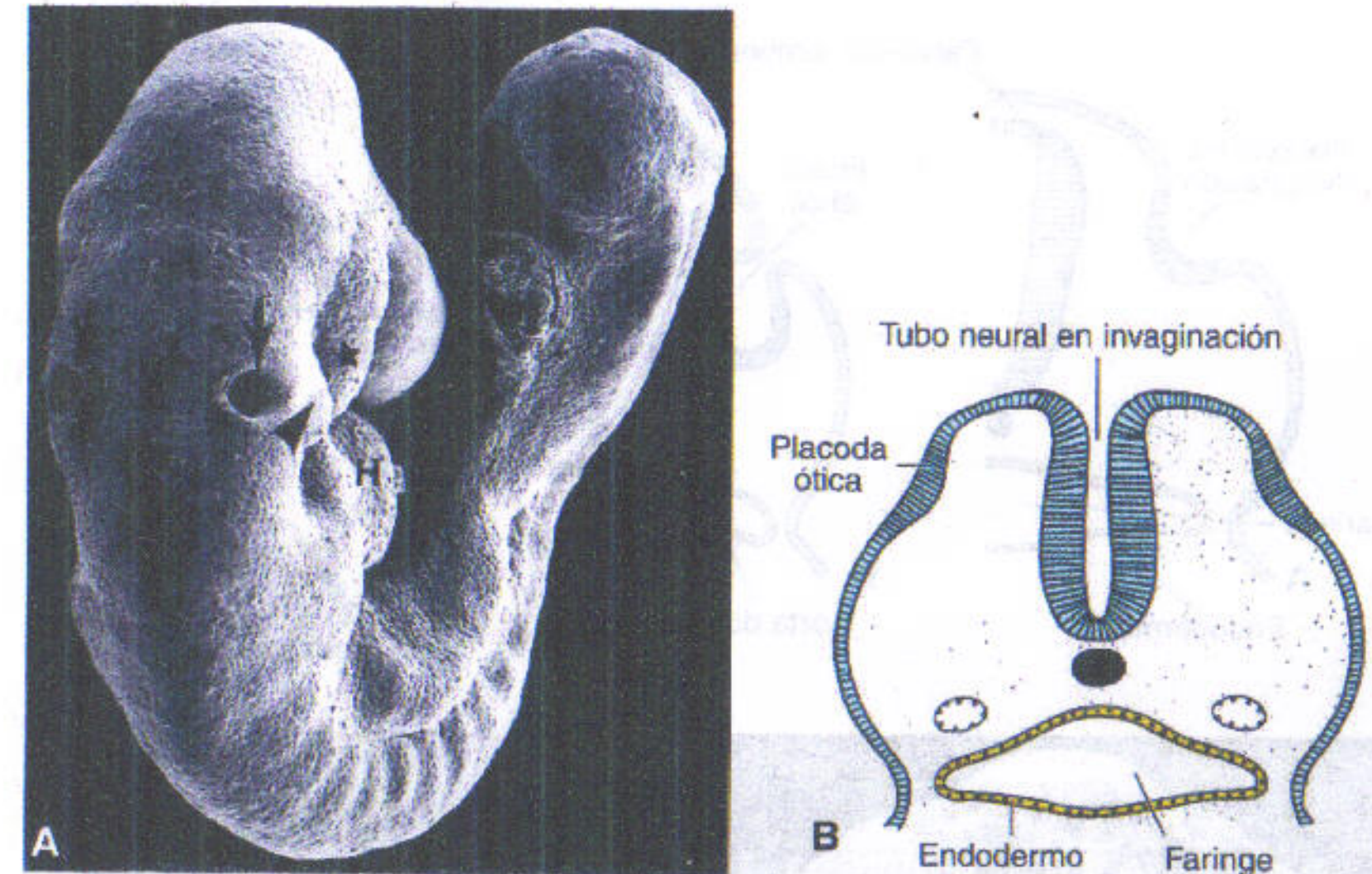


Fig. 16-1. A. Micrografía electrónica de barrido de un embrión de ratón equivalente a 28 días de desarrollo intrauterino en el ser humano. Las placodas óticas, tal como se muestran en B, se hallan en proceso de invaginación para formar las fositas óticas (flechas). Puntas de flecha, segundo arco; H, corazón, y estrella, prominencia mandibular. B. Corte esquemático por la región del rombencéfalo, en el cual se advierte las placodas óticas en un embrión de 22 días.

gelatinosa fibrilar que está unida al limbo de la lámina espiral y cuyo extremo se apoya sobre las células ciliadas (fig. 16-5). Las células sensitivas y la membrana tectoria constituyen el **órgano de Corti**. Los impulsos que recibe este órgano son transmitidos al ganglio espiral y luego al sistema nervioso por las **fibras del octavo par craneal** o **nervio auditivo** (figs. 16-4 y 16-5).

UTRÍCULO Y CONDUCTOS SEMICIRCULARES

Durante la sexta semana de desarrollo aparecen los **conductos semicirculares** en forma de evaginaciones aplanadas de la porción utricular de la vesícula ótica (fig. 16-6A y B). Las porciones centrales de la pared de estas evaginaciones eventualmente se adosan entre ellas (fig. 16-6C y D) y desaparecen, y así se originan los tres conductos semicirculares (fig. 16-6, véase además fig. 16-8). Mientras un extremo de cada conducto se dilata y forma la **ampolla**, el otro, denominado **rama común no ampollar**, no se ensancha (fig. 16-6). Sin embargo, puesto que dos de los extremos rectos se fusionan, se advierten solamente cinco ramas que penetran en el utrículo: tres con ampolla y dos sin esta dilatación.

Las células de la ampolla forman una cresta, la **cresta ampollar** (**crista ampullaris**), que contiene las células sensitivas relacionadas con el mantenimiento del equilibrio. En las paredes del utrículo y del sáculo aparecen áreas sensitivas semejantes, que aquí se denominan **manchas acústicas**. Los impulsos generados en las células sensitivas de las crestas y las manchas como consecuencia de un cambio de posición del cuerpo, son conducidos hasta el cerebro por las **fibras vestibulares del octavo par craneal**.

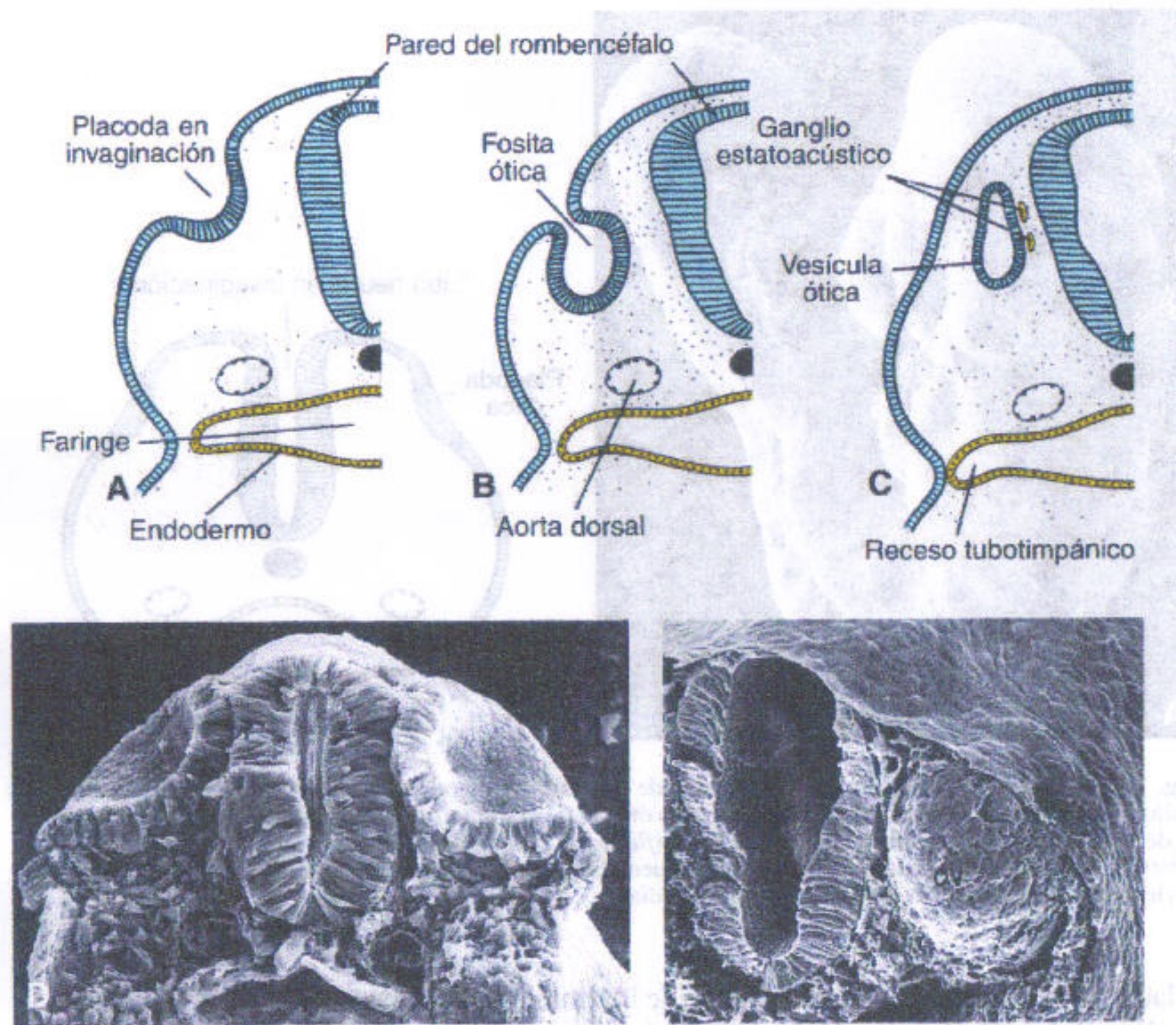


Fig. 16-2. A-C. Cortes transversales por la región del rombencéfalo donde se observa la formación de las vesículas óticas. A. A los 24 días. B. A los 27 días. C. Cuatro semanas y media. Obsérvese la aparición del ganglio estatoacústico. D y E. Micrografías electrónicas de barrido de embriones de ratón en períodos equivalentes a los que se ilustran en A y B, donde se muestra el desarrollo de las vesículas óticas (OV).

Durante la formación de la vesícula ótica un pequeño grupo de células se desprende de su pared y se configura el **ganglio estatoacústico** (fig. 16-2C). Otras células de este ganglio derivan de la cresta neural. Más tarde el ganglio se divide en las porciones **coclear** y **vestibular**, que sirven a las células sensitivas del órgano de Corti, y a las del sáculo, utrículo y conductos semicirculares, respectivamente.

Oído medio

CAVIDAD TIMPÁNICA Y TROMPA DE EUSTAQUIO

La **cavidad timpánica**, que es de origen endodérmico, deriva de la primera bolsa faríngea (figs. 16-2 y 16-7). Esta bolsa crece rápidamente en dirección lateral y se pone en contacto con el suelo de la primera hendidura faríngea. La porción distal de la bolsa, el **receso tubotimpánico**, se ensancha y forma la cavidad timpánica primitiva, en tanto que la porción

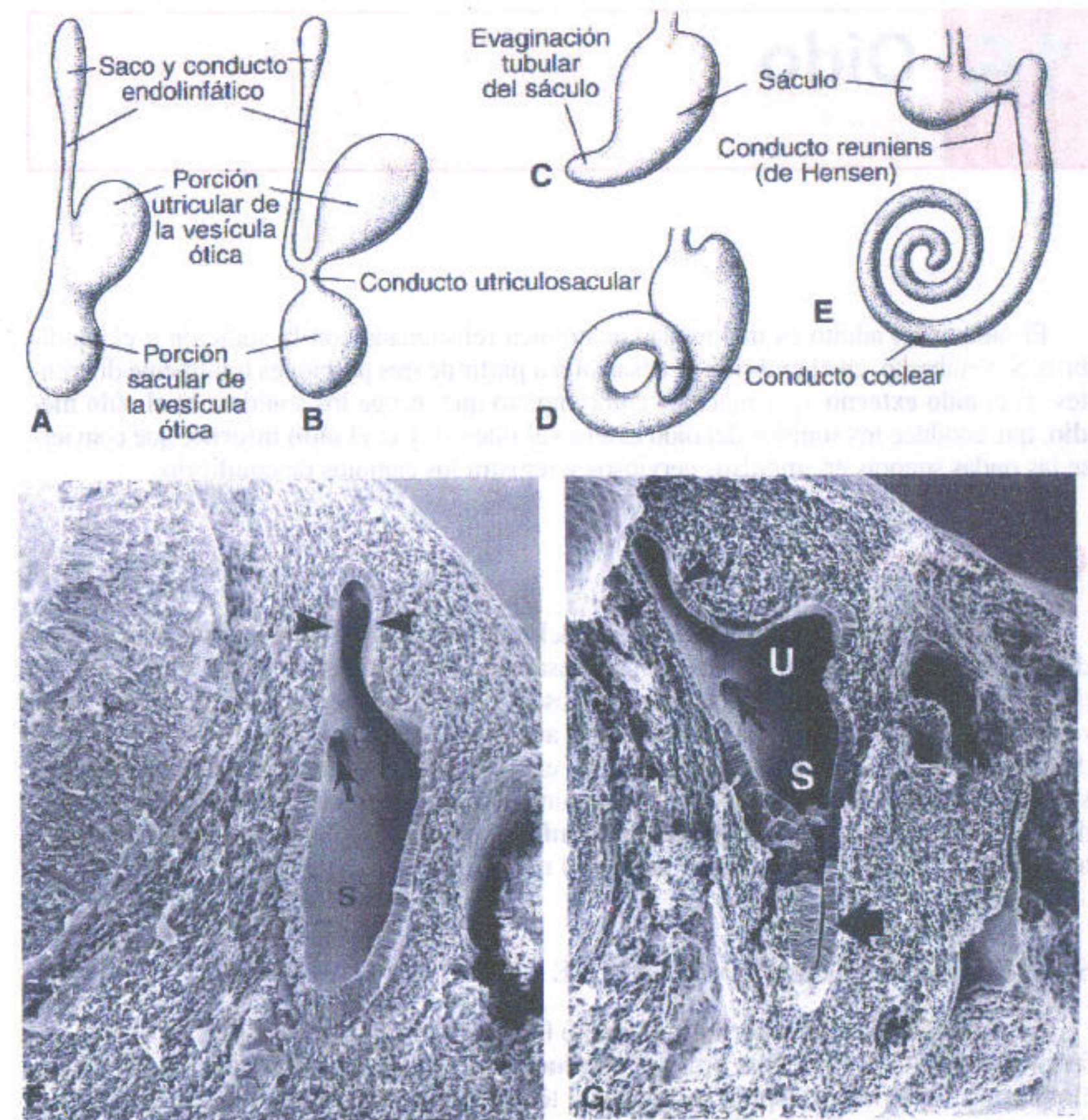


Fig. 16-3. A y B. Desarrollo del otocisto que muestra la porción utricular dorsal del conducto endolinfático y la porción sacular ventral. C hasta E. Conducto coclear a las 6, 7 y 8 semanas, respectivamente. Adviértase la formación del conducto reunians o de Hensen y del conducto utriculosacular. F y G. Micrografías electrónicas de barrido de embriones de ratón, que muestran períodos similares de desarrollo del otocisto, tal como se observa en A y B. Puntas de flecha, conducto endolinfático; S, sáculo; flecha pequeña, orificio de un conducto semicircular, y U, utrículo. G Muestra también los períodos iniciales de formación del conducto coclear (flecha grande).

proximal permanece estrecha y forma la **trompa de Eustaquio**, **faringotimpánica** o **auditiva** (fig. 16-7B y 16-8). Esta última comunica la cavidad timpánica con la nasofaringe.

HUESECILLOS

El **martillo** y el **yunque** derivan del cartílago del primer arco faríngeo, y el **estribo**, del cartílago del segundo arco (fig. 16-9A). Si bien los huesecillos aparecen en la primera mitad de la vida fetal, permanecen incluidos en el mesénquima hasta el octavo mes

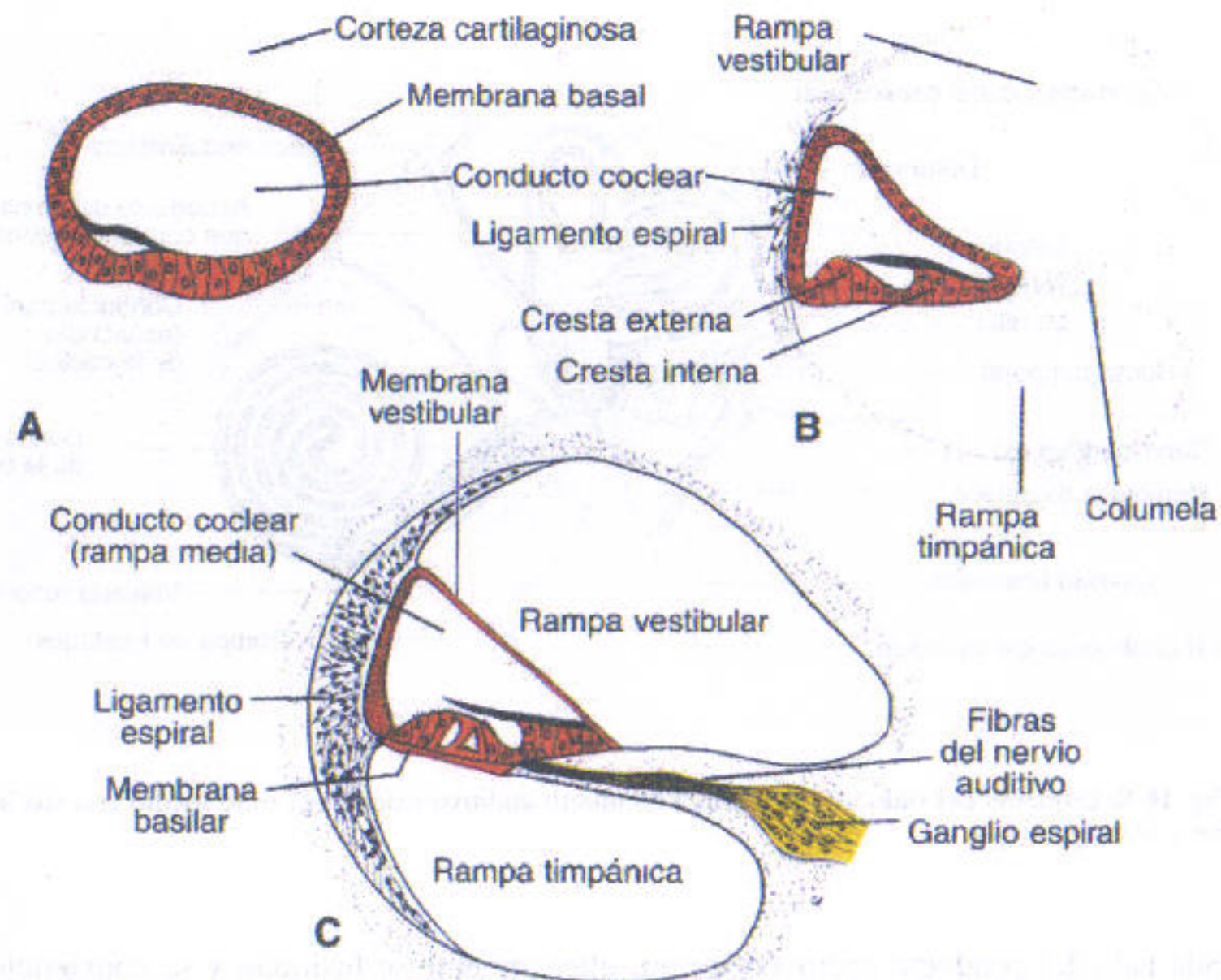


Fig. 16-4. Desarrollo de la ramba timpánica y la ramba vestibular. **A.** El conducto coclear está rodeado por una corteza cartilaginosa. **B.** Durante la décima semana aparecen vacuolas de gran tamaño en la corteza cartilaginosa. **C.** El conducto coclear (rampa media) está separado de la ramba timpánica y la ramba vestibular por las membranas basilar y vestibular, respectivamente. Obsérvense las fibras del nervio auditivo y el ganglio espiral (coclear o de Corti).

(fig. 16-9B), cuando el tejido circundante se disgrega (figs. 16-7, 16-8 y 16-9B). El revestimiento epitelial endodérmico de la cavidad timpánica primitiva se extiende a lo largo de la pared del espacio neoformado. La cavidad timpánica, en esta etapa, tiene por lo menos el doble de su dimensión anterior. Cuando los huesecillos se han liberado por completo del mesénquima circundante, el epitelio endodérmico los fija a la manera de mesenterio a la pared de la cavidad (fig. 16-9B). Los ligamentos de sostén de los huesecillos se desarrollan en una etapa ulterior dentro de estos mesenterios.

Dado que el martillo proviene del primer arco faríngeo, su músculo correspondiente, el **tensor del tímpano** o **músculo del martillo**, es innervado por la **rama maxilar inferior del trigémino**. De igual manera, el **músculo del estribo**, que se inserta en el huesecillo homónimo, es innervado por el **facial**, que es el nervio correspondiente al segundo arco faríngeo.

Durante la etapa avanzada de la vida fetal la cavidad del tímpano se dilata dorsalmente por vacuolización del tejido circundante, para formar el **antro timpánico**. Después del nacimiento, el hueso de la **apófisis mastoideas** en desarrollo es invadido también por epitelio de la cavidad timpánica y se forman sacos aéreos mastoideos revestidos de epitelio (**neumatización**). Más tarde, la mayoría de los sacos aéreos mastoideos se ponen en contacto con el antro y la cavidad timpánica. La extensión de inflamaciones del oído medio al antro y a las celdillas mastoideas es una complicación bastante frecuente de las infecciones del oído medio.

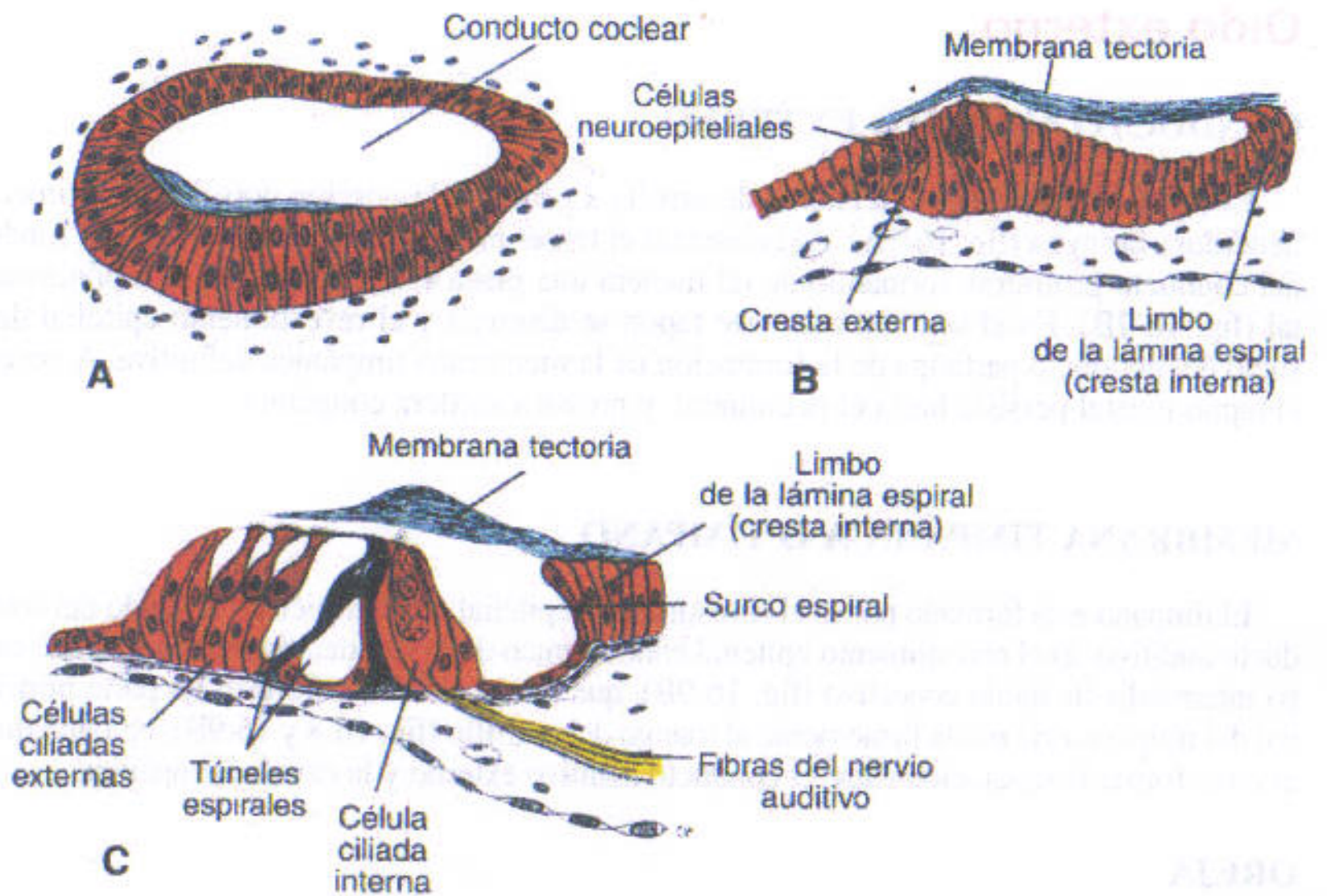


Fig. 16-5. Desarrollo del órgano de Corti. **A.** A las 10 semanas. **B.** A los 5 meses, aproximadamente. **C.** Al término. Obsérvense la aparición de los túneles espirales en el órgano de Corti.

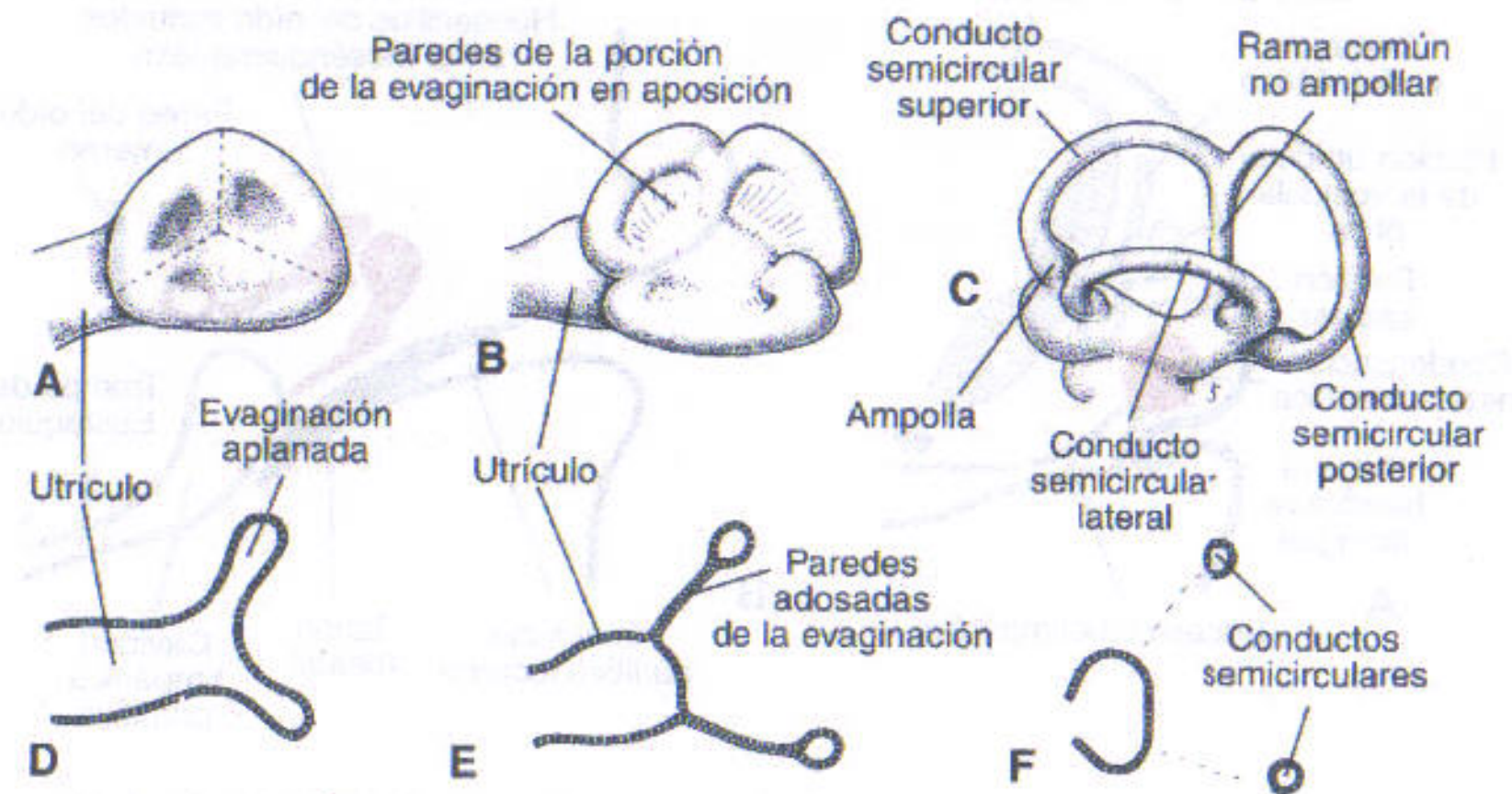


Fig. 16-6. Desarrollo de los conductos semicirculares. **A.** A las 5 semanas. **B.** A las 6 semanas. **C.** A las 8 semanas. **D.** Aposición, fusión y desaparición de las porciones centrales de las paredes de las evaginaciones semicirculares. Obsérvense las ampollas de los conductos semicirculares.

Oído externo

CONDUCTO AUDITIVO EXTERNO

El **conducto auditivo externo** se desarrolla a partir de la porción dorsal de la primera hendidura faríngea (fig. 16-7A). Al comenzar el tercer mes las células epiteliales del fondo del conducto proliferan formando de tal manera una placa epitelial maciza, el tapón meatal (fig. 16-7B). En el séptimo mes este tapón se disgrega y el revestimiento epitelial del suelo del conducto participa de la formación de la membrana timpánica definitiva. A veces el tapón meatal persiste hasta el nacimiento y provoca sordera congénita.

MEMBRANA TIMPÁNICA O TÍMPANO

El tímpano está formado por a) el revestimiento epitelial ectodérmico en el fondo del conducto auditivo, a) el revestimiento epitelial endodérmico de la cavidad timpánica y c) una capa intermedia de tejido conectivo (fig. 16-9B), que forma el estrato fibroso. La parte principal del tímpano está unida firmemente al mango del martillo (fig. 16-8 y 16-9B), en tanto que el resto forma la separación entre el conducto auditivo externo y la cavidad timpánica.

OREJA

El **pabellón de la oreja** se desarrolla a partir de seis proliferaciones mesenquimáticas situadas en los extremos dorsales del **primero** y del **segundo** arcos faríngeos y rodeando a la primera hendidura faríngea (fig. 16-10A y E). Estas **prominencias auriculares**, tres de

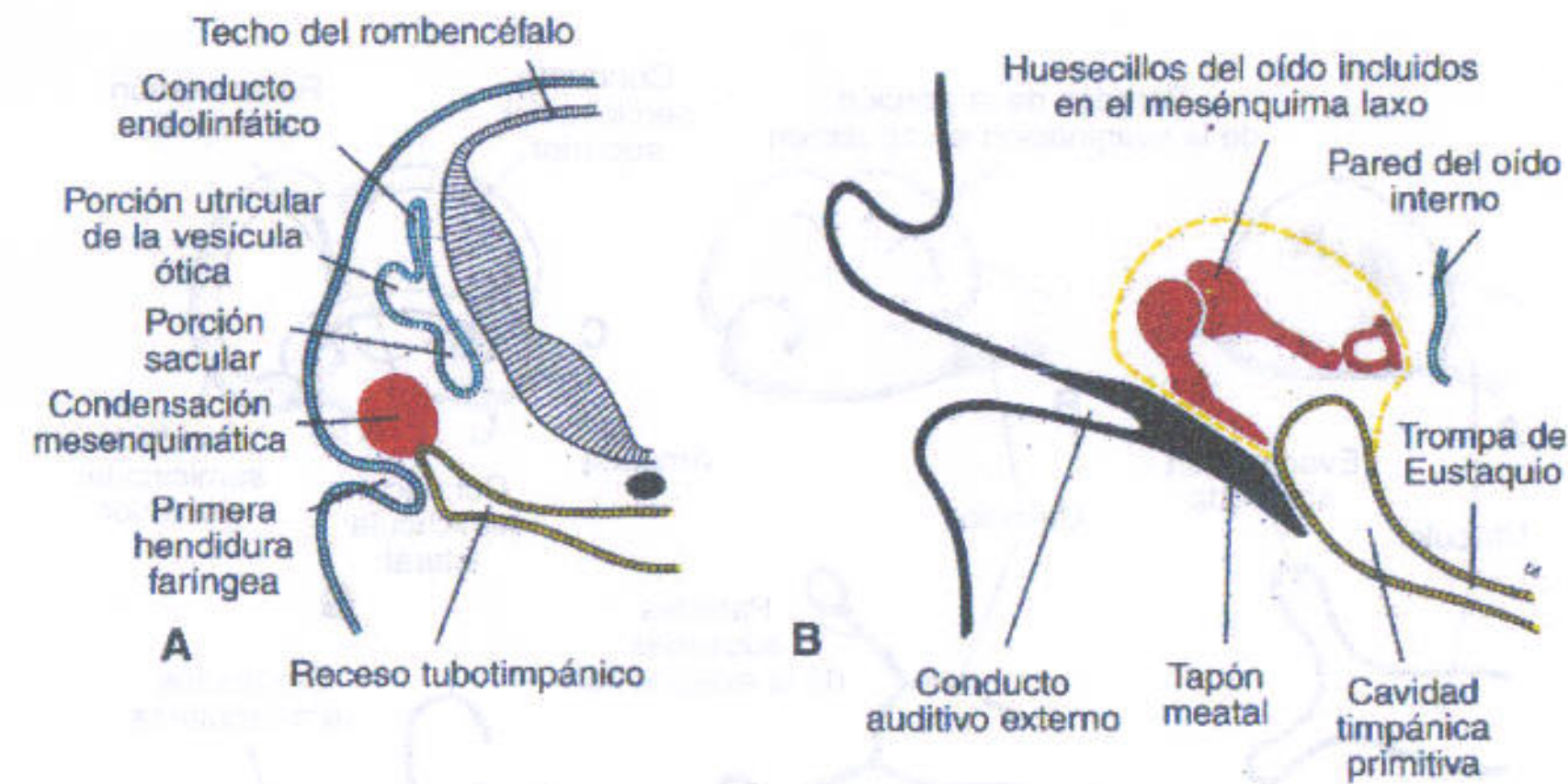


Fig. 16-7. A. Corte transversal de un embrión de 7 semanas en la región del rombencéfalo, donde se muestra el receso tubotimpánico, la primera hendidura faríngea y la condensación mesenquimática, que precede el desarrollo de los huesecillos del oído. **B.** Oído medio, en el cual se muestran los precusores cartilaginosos de los huesecillos del oído. La línea fina amarilla en el mesénquima indica la expansión ulterior de la cavidad timpánica primitiva. Nótese el tapón meatal que se extiende desde el conducto auditivo primitivo hasta la cavidad timpánica.

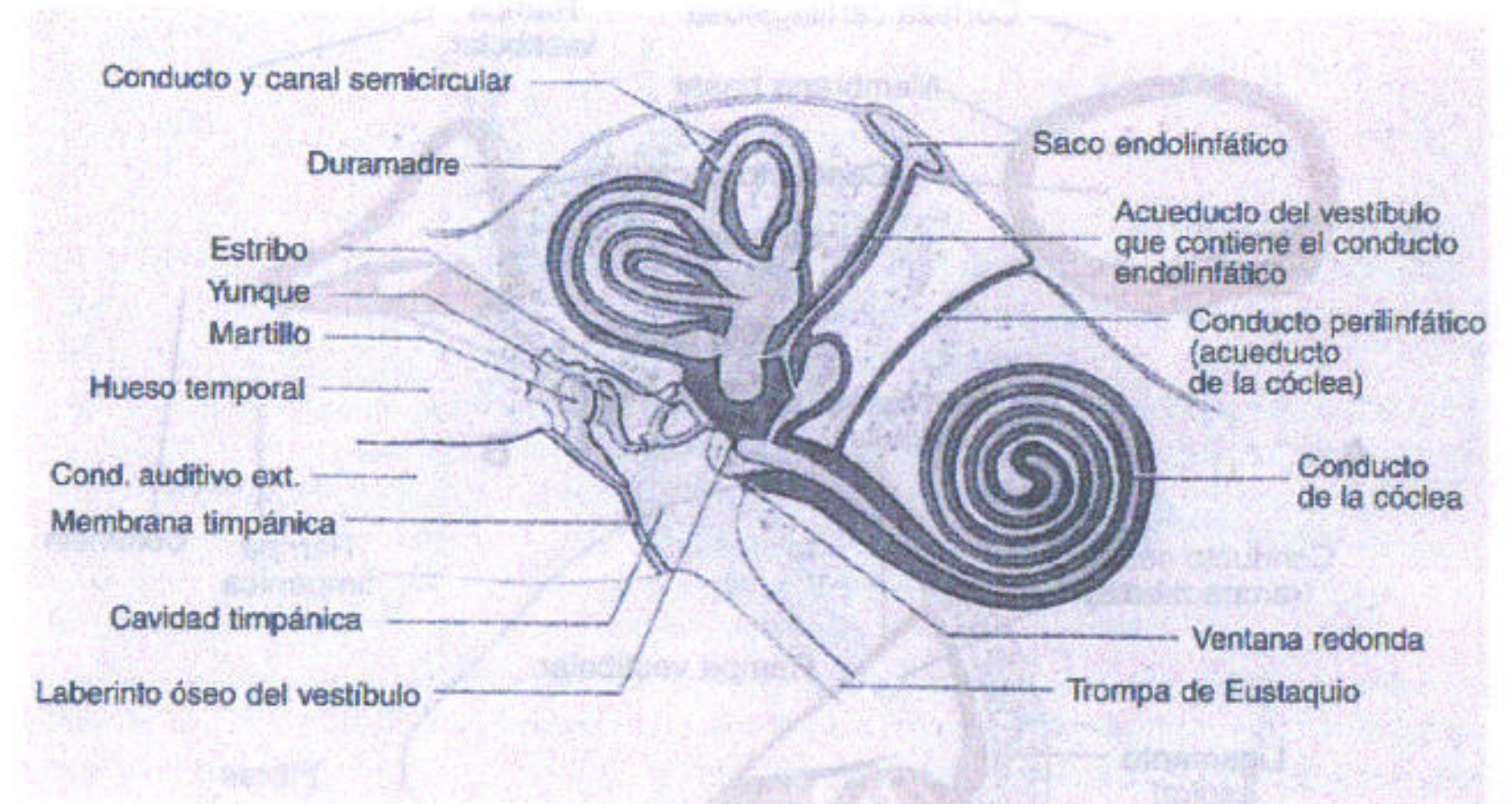


Fig. 16-8. Esquema del oído que muestra el conducto auditivo externo, el oído medio con sus huesecillos y el oído interno.

cada lado del conducto auditivo externo, posteriormente se fusionan y se convierten en la oreja definitiva (fig. 16-10B, D y G). Como la fusión de estas prominencias auriculares es bastante complicada, no es raro que se produzcan anomalías del desarrollo de la oreja. En la etapa inicial las orejas están situadas en la región inferior del cuello (fig. 16-10F), pero al desarrollarse el maxilar inferior ascienden hasta situarse a los lados de la cabeza, a nivel de los ojos.

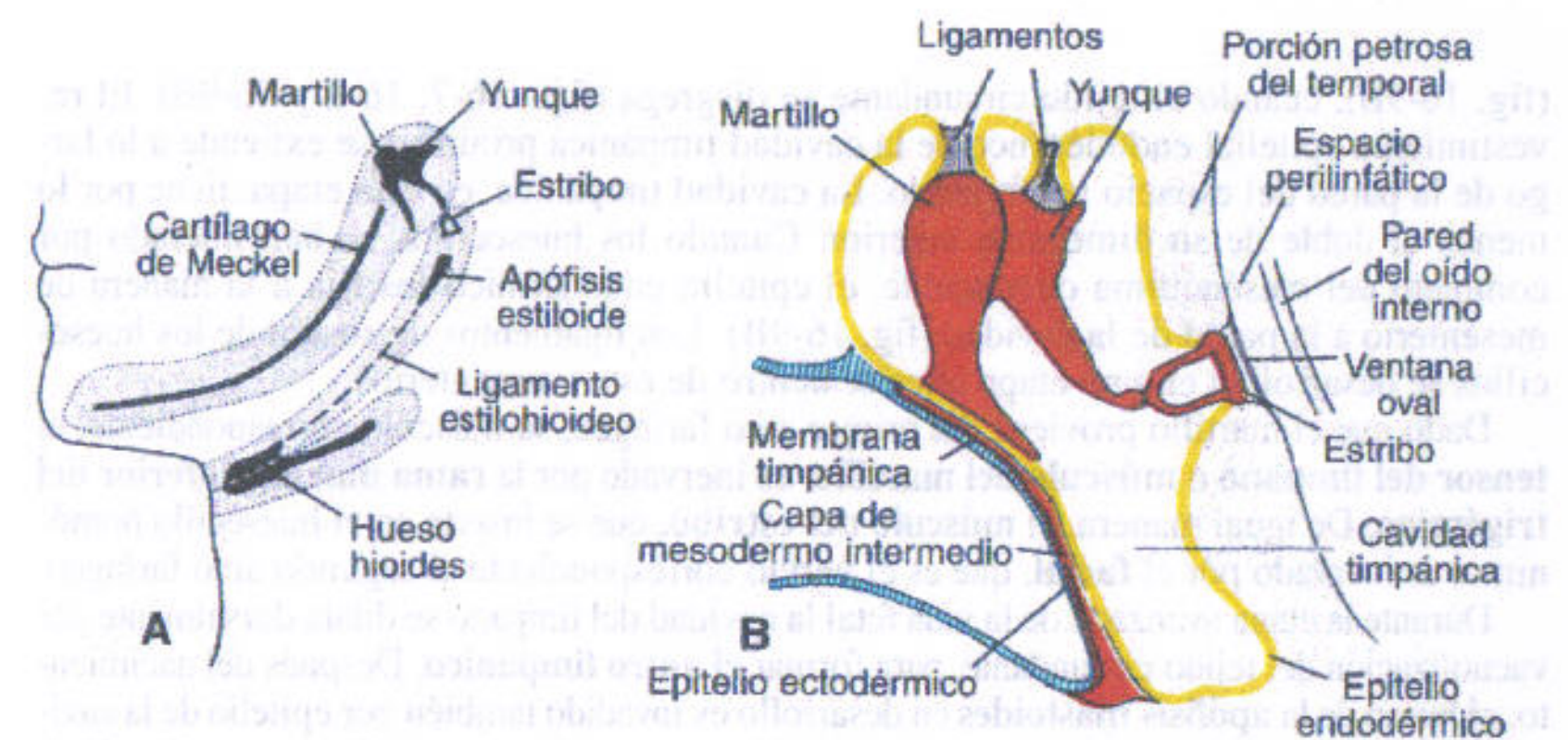


Fig. 16-9. A. Derivados de los tres primeros arcos faríngeos. Obsérvense el martillo y el yunque en el extremo dorsal del primer arco y el estribo en el del segundo. **B.** Oído medio, en el cual se muestra el mango del martillo en contacto con el tímpano. El estribo establecerá contacto con la membrana en la ventana oval. La pared de la cavidad timpánica está revestida por epitelio de origen endodérmico.

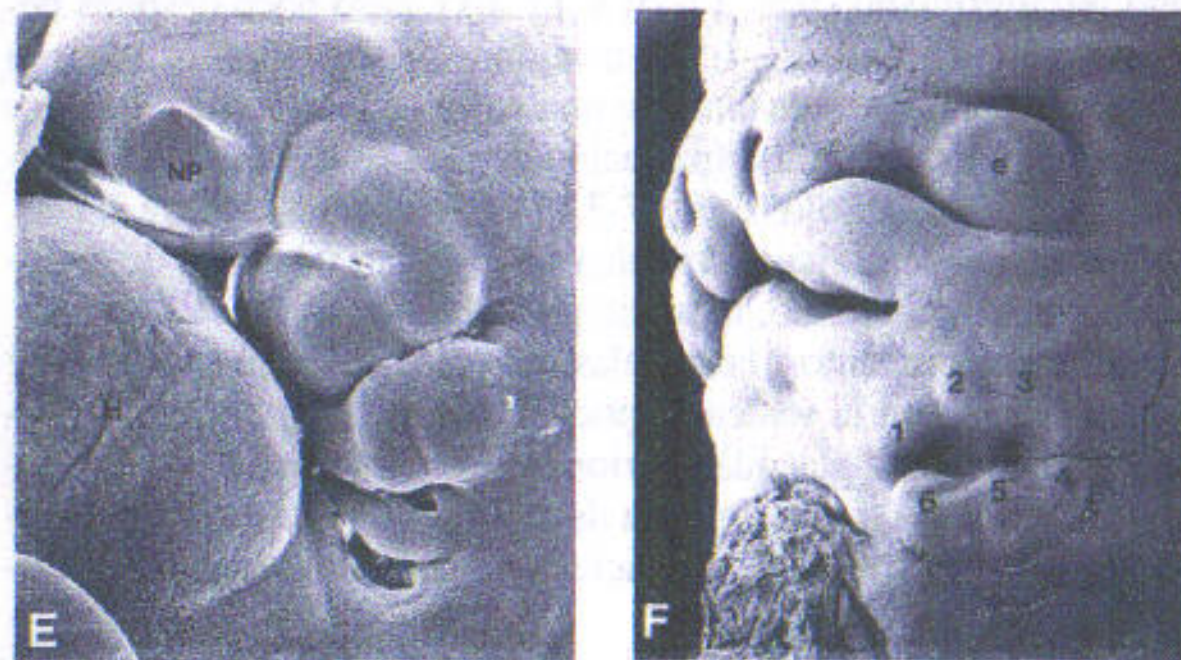
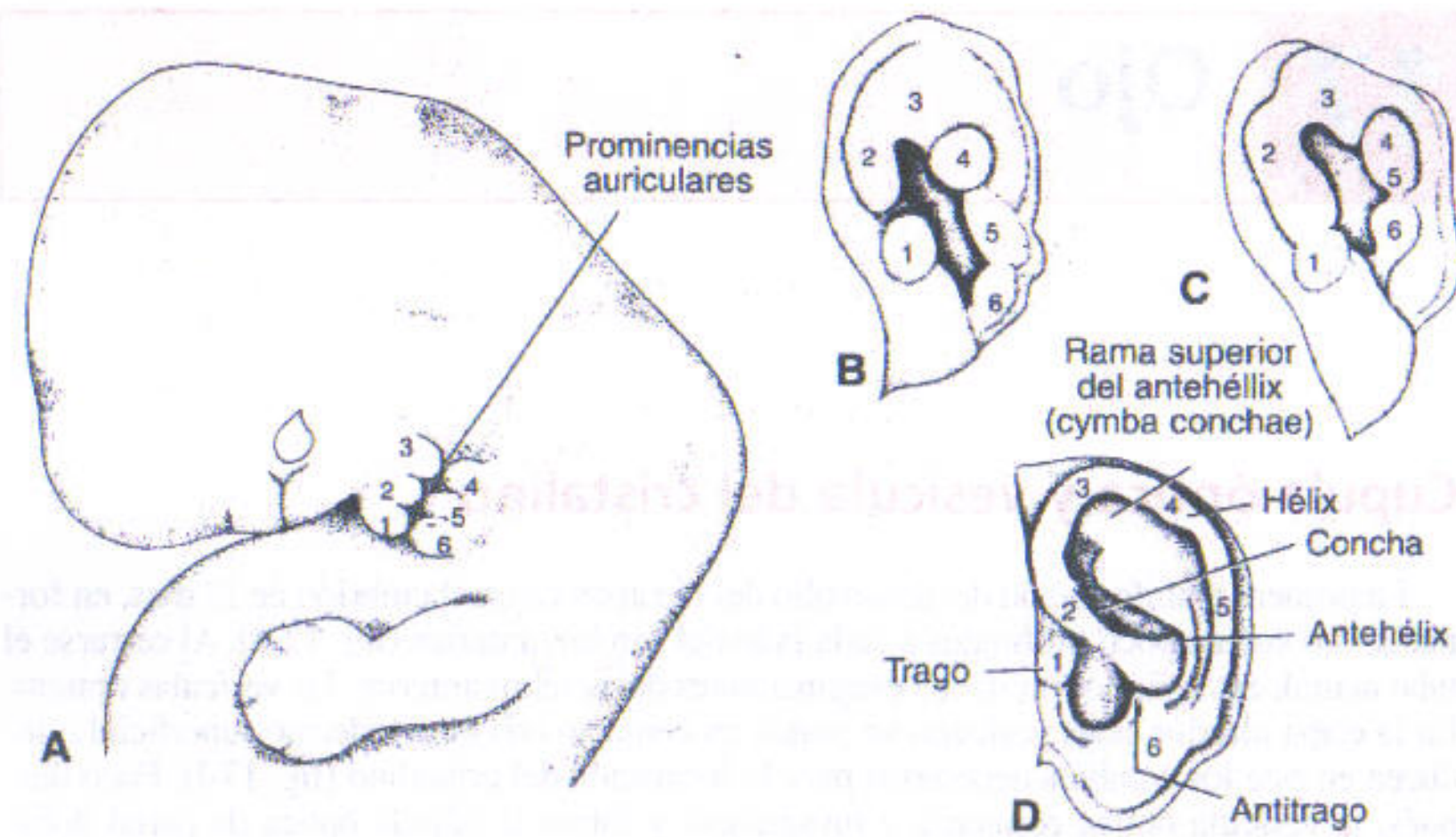


Fig. 16-10. A. Vista lateral de la cabeza de un embrión en la cual se advierten las seis prominencias auriculares que rodean al extremo dorsal de la primera hendidura faríngea. B hasta D. Fusión y el desarrollo progresivo de las prominencias hasta formar el pabellón de la oreja en el adulto. E. Las seis prominencias auriculares del primero y el segundo arcos faríngeos. F. Las prominencias se van haciendo más definidas. Nótese la posición de las orejas con respecto a la boca y los ojos (e). G. La oreja casi completamente formada. El crecimiento de la mandíbula y de la región del cuello lleva a las orejas a su posición definitiva. H. corazón y NP, placoda nasal.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Sordera y anomalías del oído externo

La **sordera congénita**, por lo general acompañada de mudez, puede ser causada por el desarrollo anormal del laberinto membranoso y el óseo, así como por malformaciones de los huesecillos del oído y el tímpano. En los casos más graves hay agenesia completa de la caja del tímpano y del conducto auditivo externo.

La mayor parte de las formas de sordera congénita se debe a factores genéticos, pero los factores ambientales también pueden afectar el desarrollo normal del oído interno y del medio. El virus de la rubéola, al infectar al embrión entre la séptima y la octava semanas de su desarrollo, puede lesionar gravemente el órgano de Corti. Se ha sugerido que también la poliomielitis, la eritroblastosis fetal, la diabetes, el hipotiroidismo y la toxoplasmosis pueden causar sordera congénita.

Son comunes los **defectos del oído externo**, que comprenden anomalías menores y graves (fig. 16-11). Tienen importancia desde el punto de vista del trauma psicológico y emocional que pueden ocasionar y por el hecho de que a menudo acompañan a otras anomalías. En consecuencia, sirven como indicio para examinar cuidadosamente al recién nacido en busca de otras anomalías. A este respecto, **todos los síndromes cromosómicos que se presentan con frecuencia y la mayoría de los menos comunes tienen anomalías del pabellón de la oreja como una de sus características.**

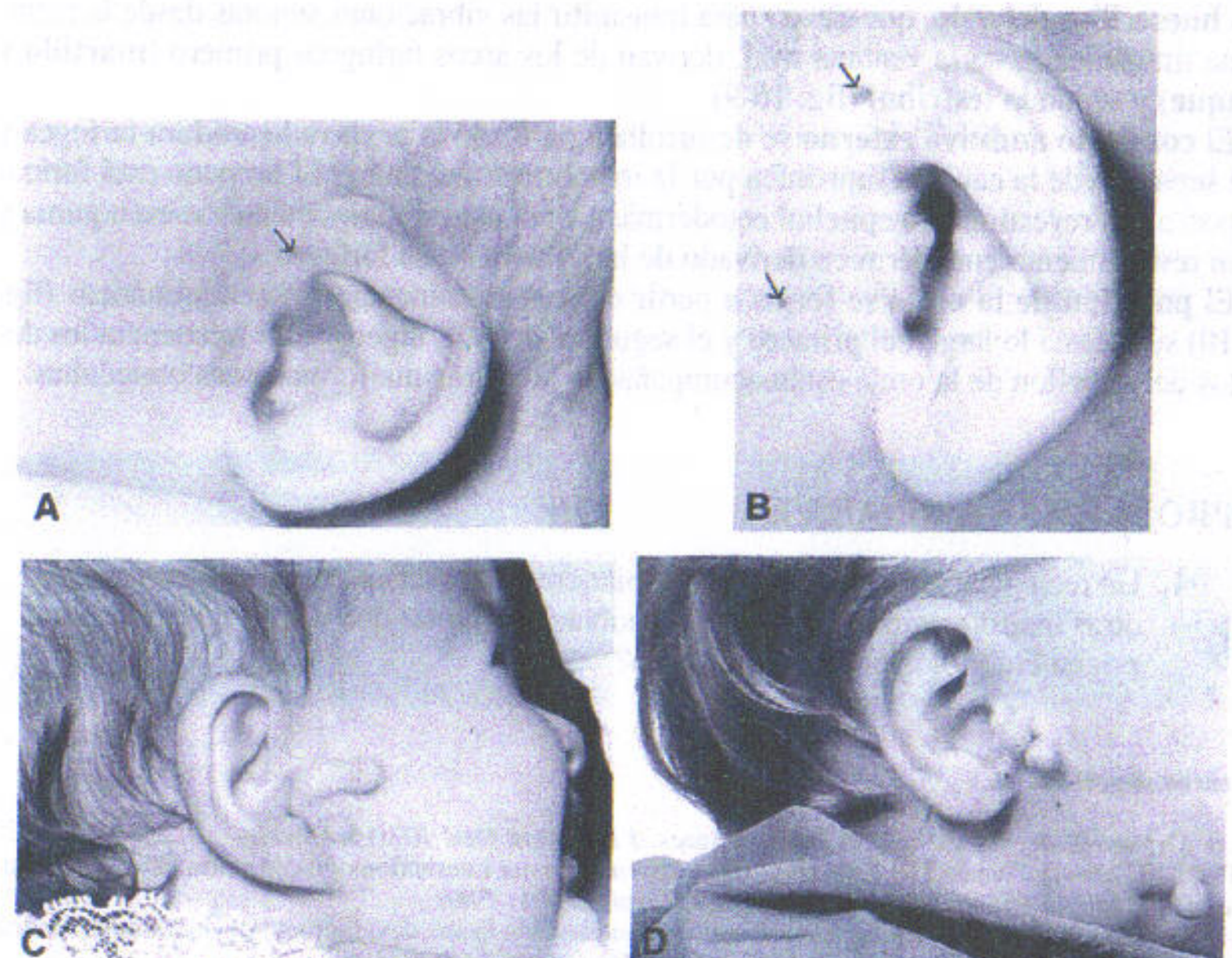


Fig. 16-11. A. Microtia con fosita preauricular (flecha). B. Fositas preauriculares (flechas). C y D. Apéndices preauriculares (acrocordones). Nótese la situación baja del apéndice en D.

Los **apéndices** y las **fositas preauriculares** (fig. 16-11) son acrocordones y depresiones poco profundas, respectivamente, que se observan por delante de la oreja. Las fositas pueden representar el desarrollo anormal de los promontorios auriculares, mientras que los apéndices pueden deberse a la presencia de promontorios accesorios. Lo mismo que otros defectos del oído externo, éstos también están acompañados por otras anomalías.

RESUMEN

El oído está formado por tres partes que tienen diferente origen, pero funcionan como una unidad. El **oído interno** se origina en la **vesícula ótica**, la cual en la cuarta semana de desarrollo se desprende del ectodermo superficial. Esta vesícula se divide en un componente ventral que da origen al **sáculo** y al **conducto coclear**, y otro dorsal que origina el **utrículo**, los **conductos semicirculares** y el **conducto endolinfático** (figs. 16-3, 16-6, y 16-8). Las estructuras epiteliales así formadas se denominan en conjunto, **laberinto membranoso**. Con excepción del **conducto coclear**, a partir del cual se desarrolla el **órgano de Corti**, todas las estructuras que derivan del laberinto membranoso cumplen funciones relacionadas con el equilibrio.

El **oído medio**, formado por la **cavidad timpánica** y la **trompa de Eustaquio** o **auditiva**, está revestido por epitelio de origen endodérmico y deriva de la primera bolsa faríngea. La trompa de Eustaquio mantiene contacto con la cavidad timpánica y la nasofaringe. Los **huesecillos del oído**, que sirven para transmitir las vibraciones sonoras desde la membrana timpánica hasta la ventana oval, derivan de los arcos faríngeos primero (**martillo y yunque**) y segundo (**estribo**) (fig. 16-9).

El **conducto auditivo externo** se desarrolla a partir de la primera hendidura faríngea y está separado de la cavidad timpánica por la membrana timpánica. El tímpano está formado por: a) un revestimiento epitelial ectodérmico, b) una capa intermedia de mesénquima y c) un revestimiento endodérmico derivado de la primera bolsa faríngea.

El **pabellón de la oreja** se forma a partir de seis prominencias mesenquimáticas (fig. 16-10) situadas a lo largo del primero y el segundo arcos faríngeos. Con frecuencia los defectos del pabellón de la oreja están acompañados por otras malformaciones congénitas.

PROBLEMAS A RESOLVER

1. Un recién nacido presenta microtia bilateral. ¿Debería preocupar la presencia de otras malformaciones? ¿Cuál es la población celular que podría participar en el origen embriológico de este defecto?

Lecturas sugeridas

- Ars B: Organogenesis of the middle ear structures. *J Laryngol Otol* 103:16, 1989.
 McPhee JR, Van De Water TR: Epithelial mesenchymal tissue interactions guiding otic capsule formation: the role of the otocyst. *J Embryol Exp Morphol* 97:1, 1986.
 Michaels L: Evolution of the epidermoid formation and its role in the development of the middle ear and tympanic membrane during the first trimester. *J Otolaryngol* 17:22, 1988.
 Michaels L, Soucek S: Auditory epithelial migration on the human tympanic membrane: 2. The existence of two discrete migratory pathways and their embryological correlates. *Am J Anat* 189:189, 1990.
 O'Rahilly R: The early development of the otic vesicle in staged human embryos. *J Embryol Exp Morphol* 11:741, 1963.

17 Ojo

Cúpula óptica y vesícula del cristalino

La primera manifestación del desarrollo del ojo aparece en el embrión de 22 días, en forma de dos surcos poco profundos a cada lado del cerebro anterior (fig. 17-1). Al cerrarse el tubo neural, estos surcos producen evaginaciones del cerebro anterior, las vesículas ópticas. En la etapa ulterior estas vesículas se ponen en contacto con el ectodermo superficial e inducen en éste los cambios necesarios para la formación del cristalino (fig. 17-1). Poco después, la vesícula óptica comienza a invaginarse y forma la cúpula óptica de pared doble (figs. 17-1 y 17-2A). Las capas interna y externa de esta cúpula están separadas en un principio por una luz, el espacio intrarretiniano (figs. 17-2B y 17-4A), pero poco después desaparece y las dos capas se yuxtaponen (fig. 17-4). La invaginación no está limitada a la porción central de la cúpula sino que comprende también una parte de la superficie inferior (fig. 17-2A) donde se forma la fisura coroidea. La formación de esta fisura permite a la arteria hialoidea llegar a la cámara interna del ojo (figs. 17-3, 17-4, véase también fig. 17-8). Durante la séptima semana, los labios de la fisura coroidea se fusionan y la boca de la cúpula óptica se transforma en un orificio redondo, la futura pupila.

Mientras se producen estos acontecimientos, las células del ectodermo superficial, que en la etapa inicial estaban en contacto con la vesícula óptica, comienzan a alargarse y forman la placoda del cristalino (fig. 17-1). La placoda ulteriormente se invagina y se convierte en la vesícula del cristalino. Durante la quinta semana de desarrollo la vesícula del cristalino deja de estar en contacto con el ectodermo superficial y se sitúa en la boca de la cúpula óptica (figs. 17-2C, 17-3 y 17-4).

Retina, iris y cuerpo ciliar

La capa externa de la cúpula óptica se caracteriza por la aparición de pequeños gránulos de pigmento y recibe el nombre de capa pigmentaria de la retina (figs. 17-3, 17-4 y 17-7).

El desarrollo de la capa interna (neural) de la cúpula óptica es más complicado. En los cuatro quintos posteriores, la **porción óptica de la retina**, las células que rodean al espacio intrarretiniano (fig. 17-3), las cuales se diferencian en los elementos fotorreceptores, los **bastones** y los **conos** (fig. 17-5). Adyacente a la capa fotorreceptora aparece la capa del manto, la cual, lo mismo que en el cerebro, origina las neuronas y las células de sostén. En el adulto se distinguen la **capa nuclear externa**, la **capa nuclear interna** y la **capa de células ganglionares** (fig. 17-5). En la superficie hay una capa fibrosa que contiene los axones de las neuronas de las capas más profundas. Las fibras nerviosas de esta zona convergen hacia el pedículo óptico, que va convertirse en nervio óptico (figs. 17-3 y 17-5). En consecuencia, los estímulos luminosos pasan por casi todas las capas de la retina antes de llegar a los bastones y los conos.

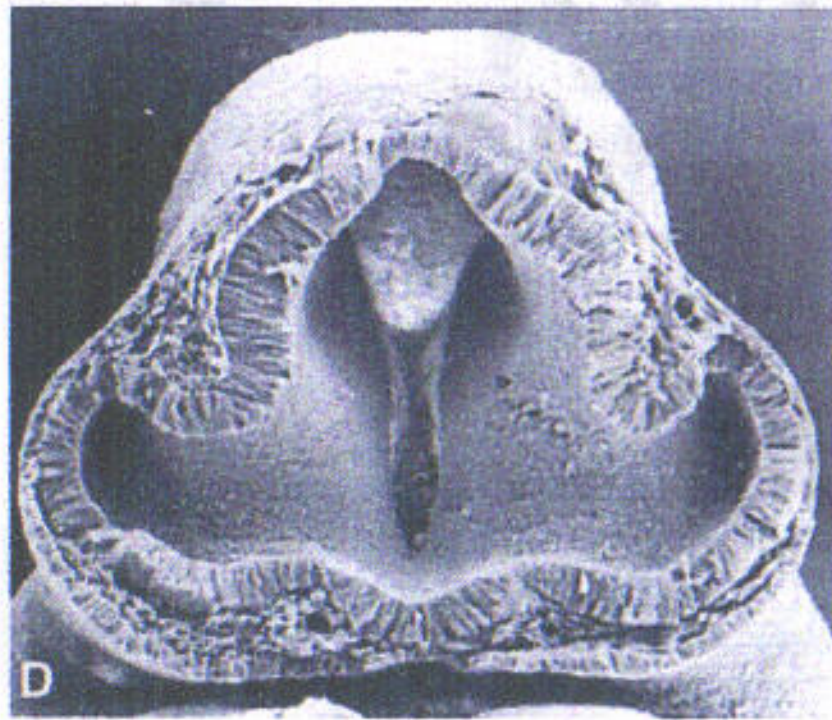
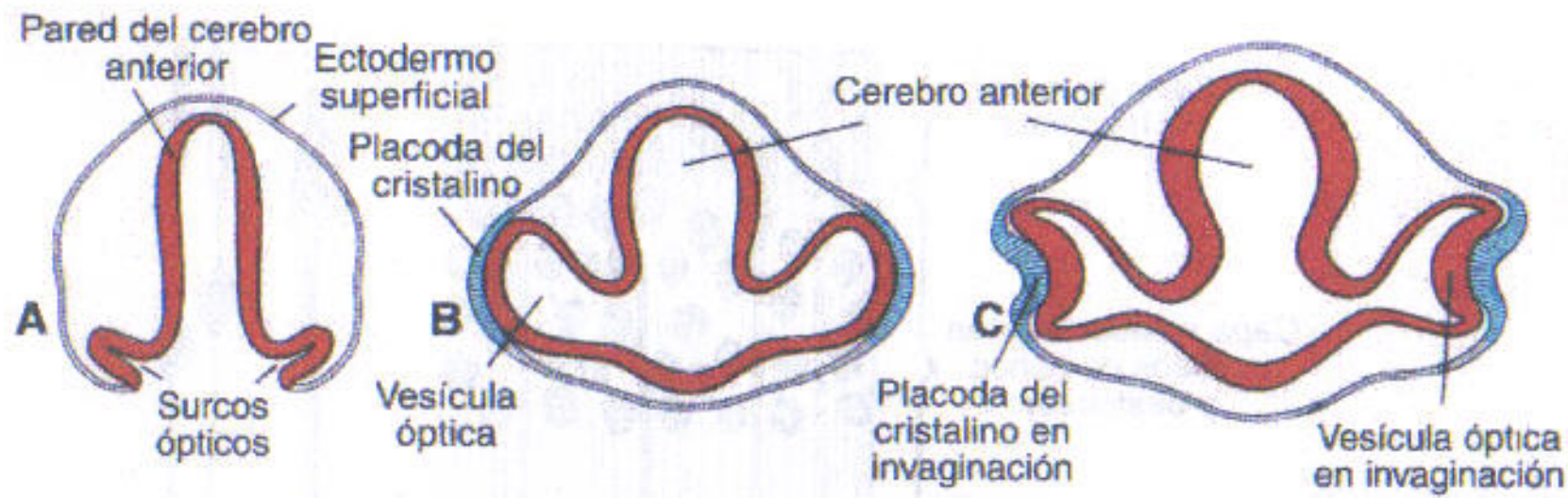


Fig. 17-1. A. Corte transversal que pasa por el cerebro anterior de un embrión de 22 días (14 somitas, aproximadamente), donde se observan los surcos ópticos. B. Corte transversal por el cerebro anterior de un embrión de 4 semanas en el cual se muestran las vesículas ópticas en contacto con el ectodermo superficial. Nótese el pequeño engrosamiento del ectodermo (placoda del cristalino). C. Corte transversal a través del cerebro anterior de un embrión de 5 mm, que muestra la invaginación de la vesícula óptica y la placoda del cristalino. D. Micrografía electrónica de barrido que muestra una vista frontal de un embrión de ratón en un período similar al que se muestra en B. E. Micrografía electrónica de barrido de un embrión de ratón durante la formación de la vesícula óptica. Se ha seccionado sagitalmente el embrión para mostrar el interior de las vesículas encefálicas y la evaginación de la vesícula óptica (flecha) del cerebro anterior. H, cerebro posterior y M, cerebro medio.

La quinta parte anterior de la capa interna, llamada **porción ciega de la retina**, permanece como una capa celular gruesa. Más tarde se divide en **porción irídea de la retina**, que forma la capa interna del iris, y la **porción ciliar de la retina**, que participa en la formación del **cuerpo ciliar** (figs. 17-6 y 17-7).

Mientras tanto, la región situada entre la cúpula óptica y el epitelio superficial suprayacente es ocupada por mesénquima laxo (figs. 17-3, 17-4 y 17-7). En este tejido aparecen los músculos **esfínter de la pupila** y **dilatador de la pupila** (fig. 17-6). Estos músculos se desarrollan a partir del ectodermo subyacente de la cúpula óptica. En el adulto, el iris está

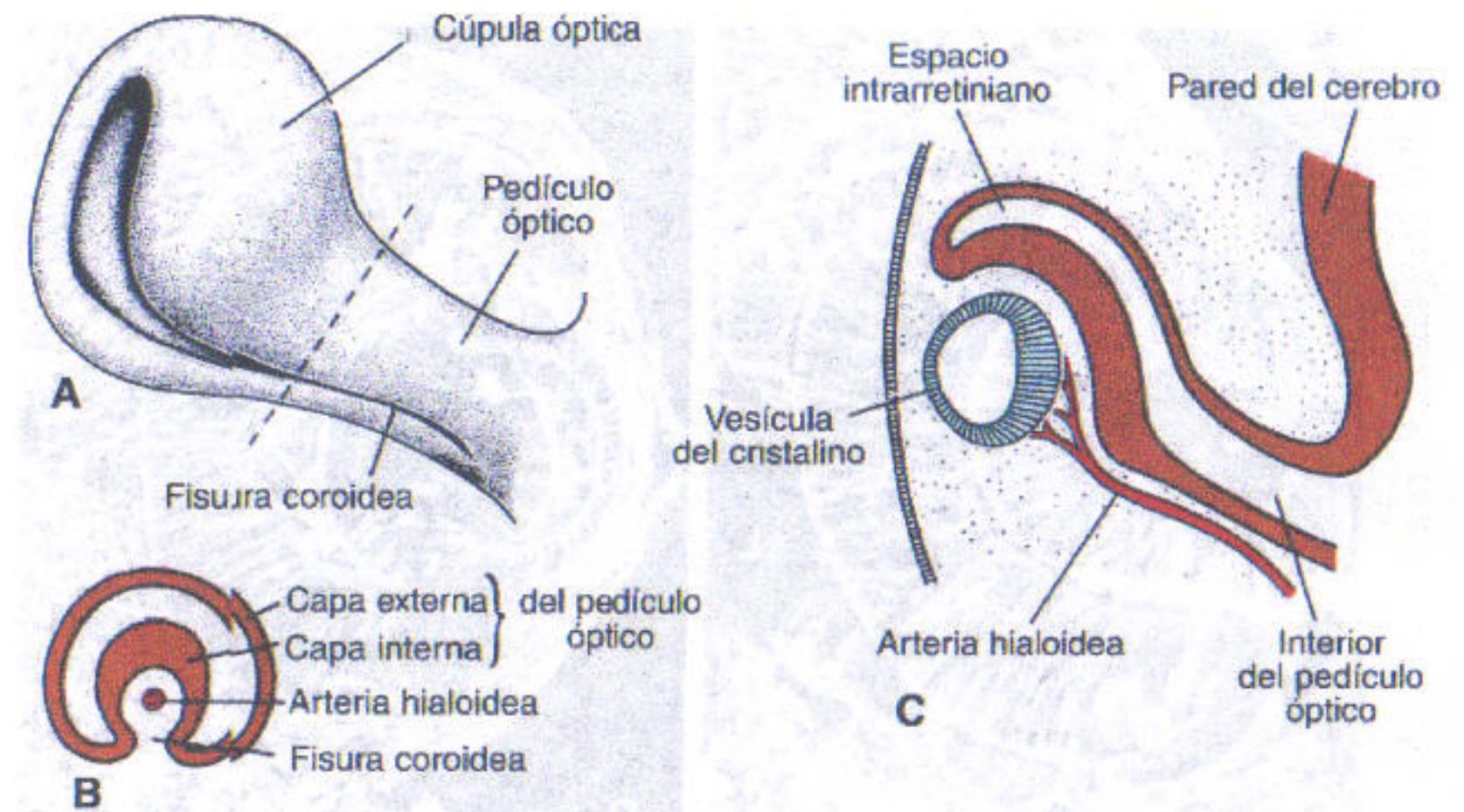


Fig. 17-2. A. Vista ventrolateral de la cúpula óptica y el pedículo óptico de un embrión de 6 semanas. La fisura coroidea situada en la cara inferior del pedículo óptico se adelgaza gradualmente. B. Corte transversal del pedículo óptico por la línea indicada en A, para mostrar la arteria hialoidea en la fisura coroidea. C. Corte que pasa por la vesícula del cristalino, la cúpula óptica y el pedículo óptico en el plano de la fisura coroidea.

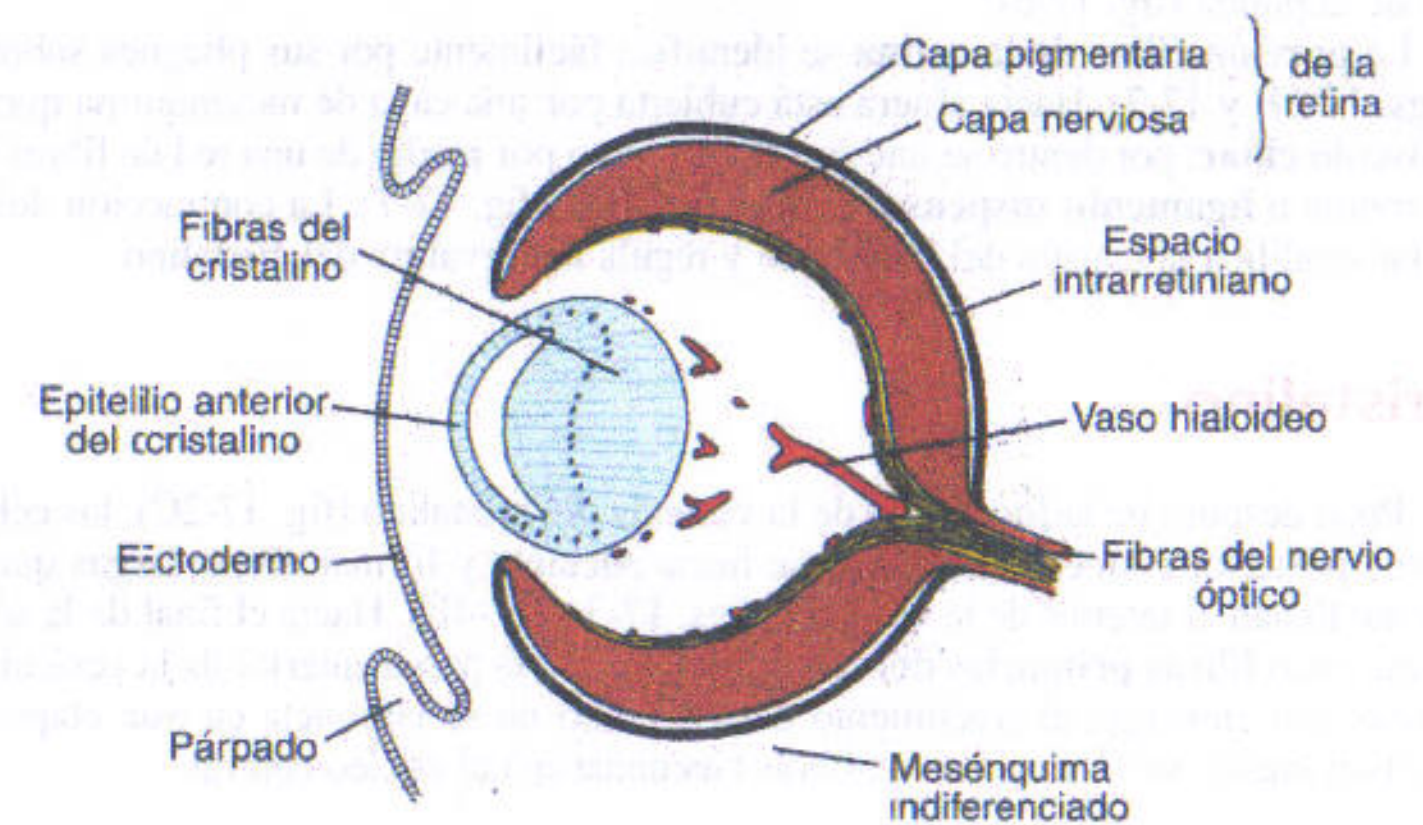


Fig. 17-3. Corte del ojo de un embrión de 7 semanas. El primordio ocular está completamente incluido en el mesénquima. Las fibras de la porción nerviosa de la retina convergen hacia el nervio óptico.

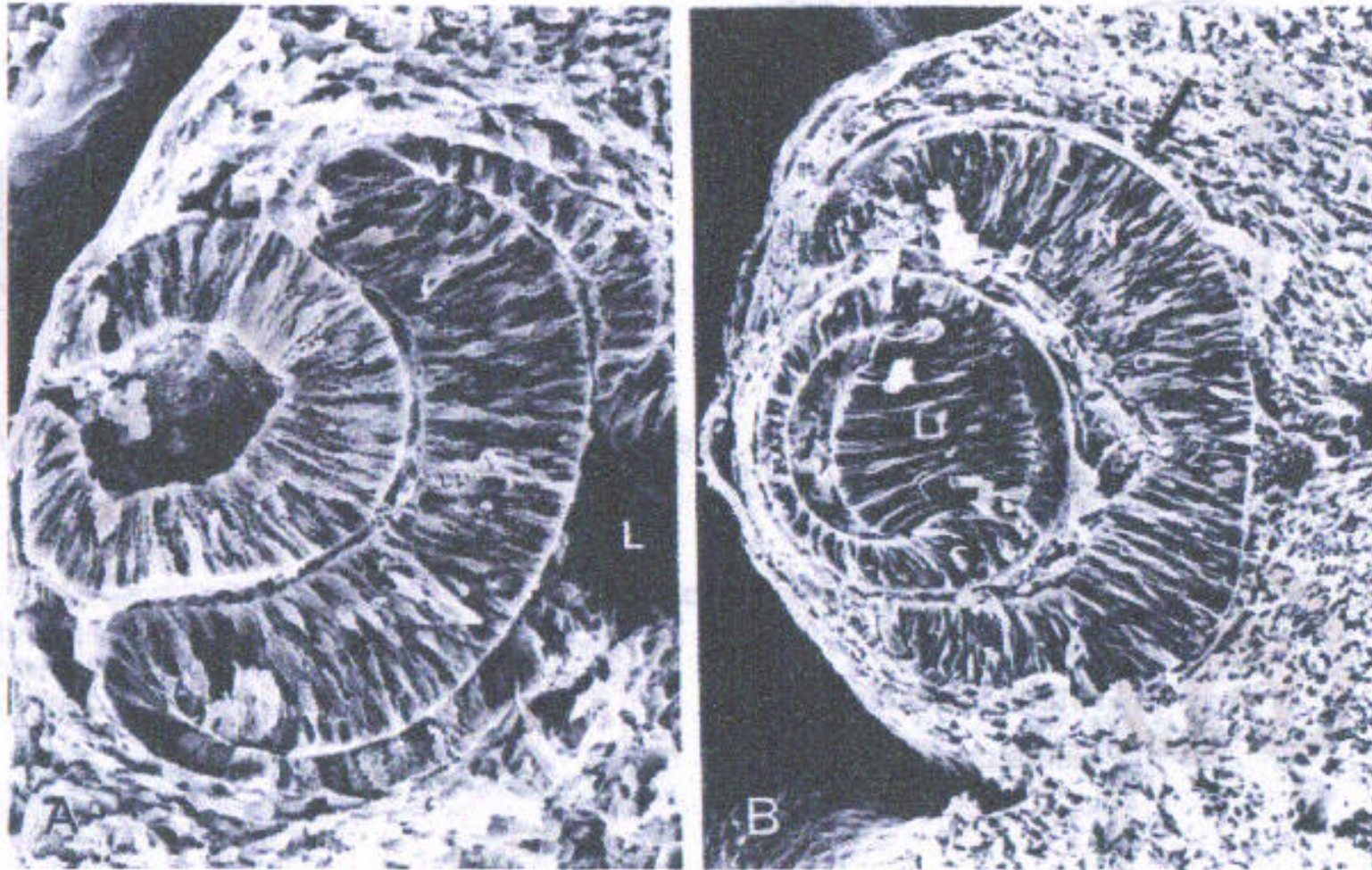


Fig. 17-4. Micrográficas electrónicas de barrido de cortes de ojos de embriones de ratón, en periodos equivalentes a las 6 (A) y 7 semanas (B) del embrión humano. A. Nótense la vesícula del cristalino en formación que no se ha cerrado por completo, las dos capas de la cúpula óptica y la luz (L) del pedículo óptico. (Compárese con la fig. 17-2C.) B. En este período se hallan en formación las fibras del cristalino (Lf) lo mismo que las capas neural (N) y pigmentaria (flecha). (Compárese con la fig. 17-3.)

formado por la capa externa pigmentaria y la capa interna no pigmentada de la cúpula óptica, así como por una capa de tejido conectivo muy vascularizado que contiene los músculos de la pupila (fig. 17-6).

La **porción ciliar de la retina** se identifica fácilmente por sus pliegues sobresalientes (figs. 17-6B y 17-7). Hacia afuera está cubierta por una capa de mesénquima que forma el **músculo ciliar**; por dentro se une con el cristalino por medio de una red de fibras elásticas, la **zónula o ligamento suspensorio del cristalino** (fig. 17-7). La contracción del músculo ciliar modifica la tensión del ligamento y regula la curvatura del cristalino.

Cristalino

Poco después de la formación de la vesícula del cristalino (fig. 17-2C), las células de la pared posterior comienzan a alargarse hacia adelante y forman fibras largas que gradualmente llenan el interior de la vesícula (figs. 17-3 y 17-4B). Hacia el final de la séptima semana estas **fibras primarias del cristalino** llegan a la pared anterior de la vesícula del cristalino. Sin embargo, el crecimiento del cristalino no se completa en esta etapa, sino que continuamente se añaden nuevas fibras (secundarias) al núcleo central.

Coroides, esclerótica y córnea

Hacia el final de la quinta semana el primordio del ojo está rodeado completamente por mesénquima laxo (fig. 17-3). Este tejido pronto se diferencia en una capa interna parecida

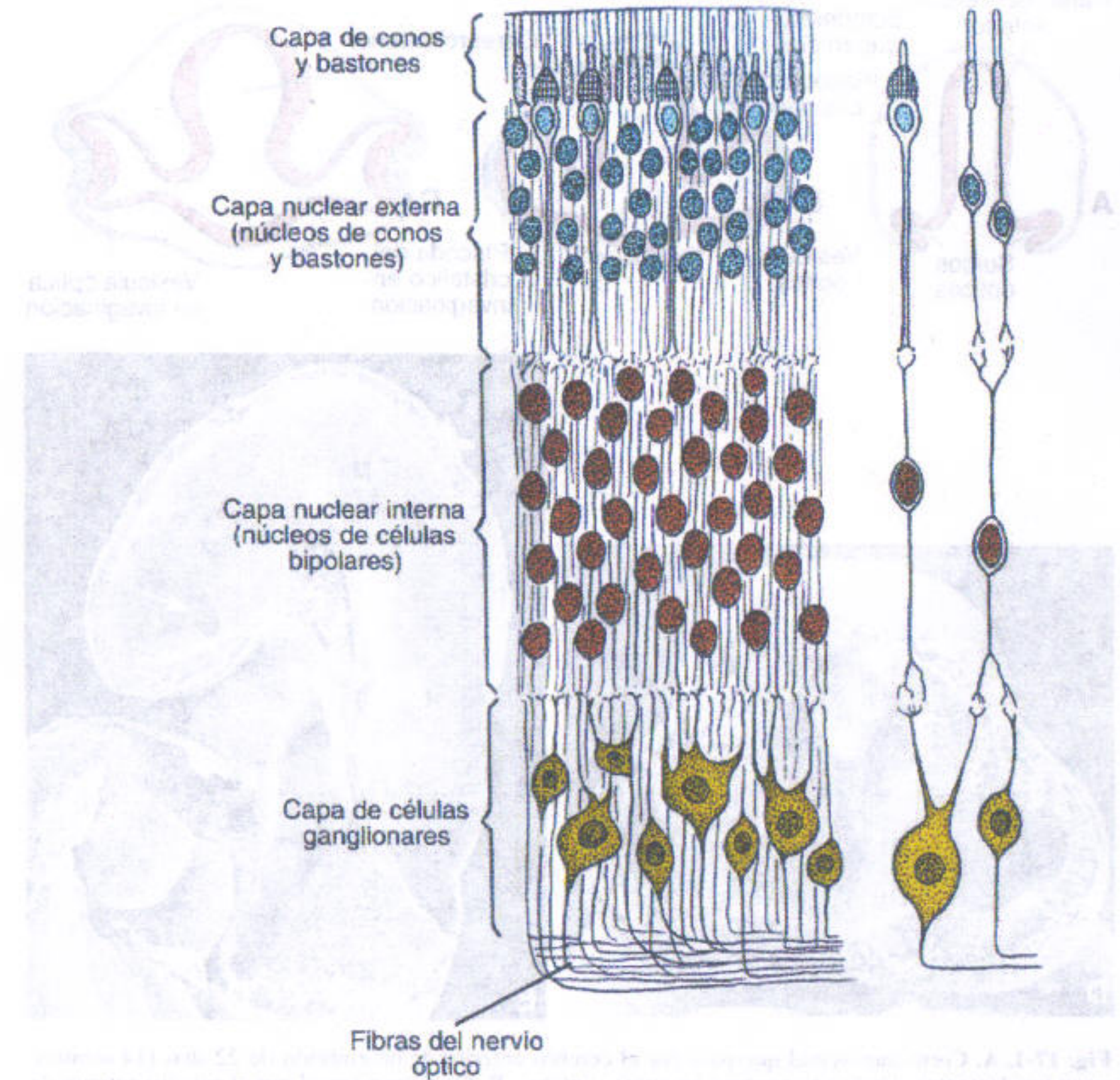


Fig. 17-5. Diversas capas de la porción óptica de la retina en un feto de 25 semanas, aproximadamente

a la piamadre del cerebro, y una capa externa comparable con la duramadre. En tanto que la capa interna forma ulteriormente una capa pigmentada muy vascularizada, llamada **coroides**, la capa externa se convierte en **esclerótica** y se continúa con la duramadre que rodea al nervio óptico (fig. 17-7).

La diferenciación de las capas mesenquimáticas suprayacentes a la cara anterior del ojo es distinta. Por vacuolización se forma un espacio, la **cámara anterior** del ojo, que divide al mesénquima en una capa interna por delante del cristalino y el iris, la **membrana iridopupilar**, y una capa externa continua con la esclerótica, la **sustancia propia de la córnea** (fig. 17-7). La cámara anterior del ojo está tapizada por células mesenquimáticas aplanadas. En consecuencia, la córnea está formada por: a) una capa epitelial derivada del ectodermo superficial; b) la **sustancia propia o estroma**, que se continúa con la esclerótica, y c) una capa epitelial, que rodea a la cámara anterior del ojo. La membrana iridopupilar situada por delante del cristalino desaparece por completo, estableciendo una comunicación entre las cámaras anterior y posterior del ojo.

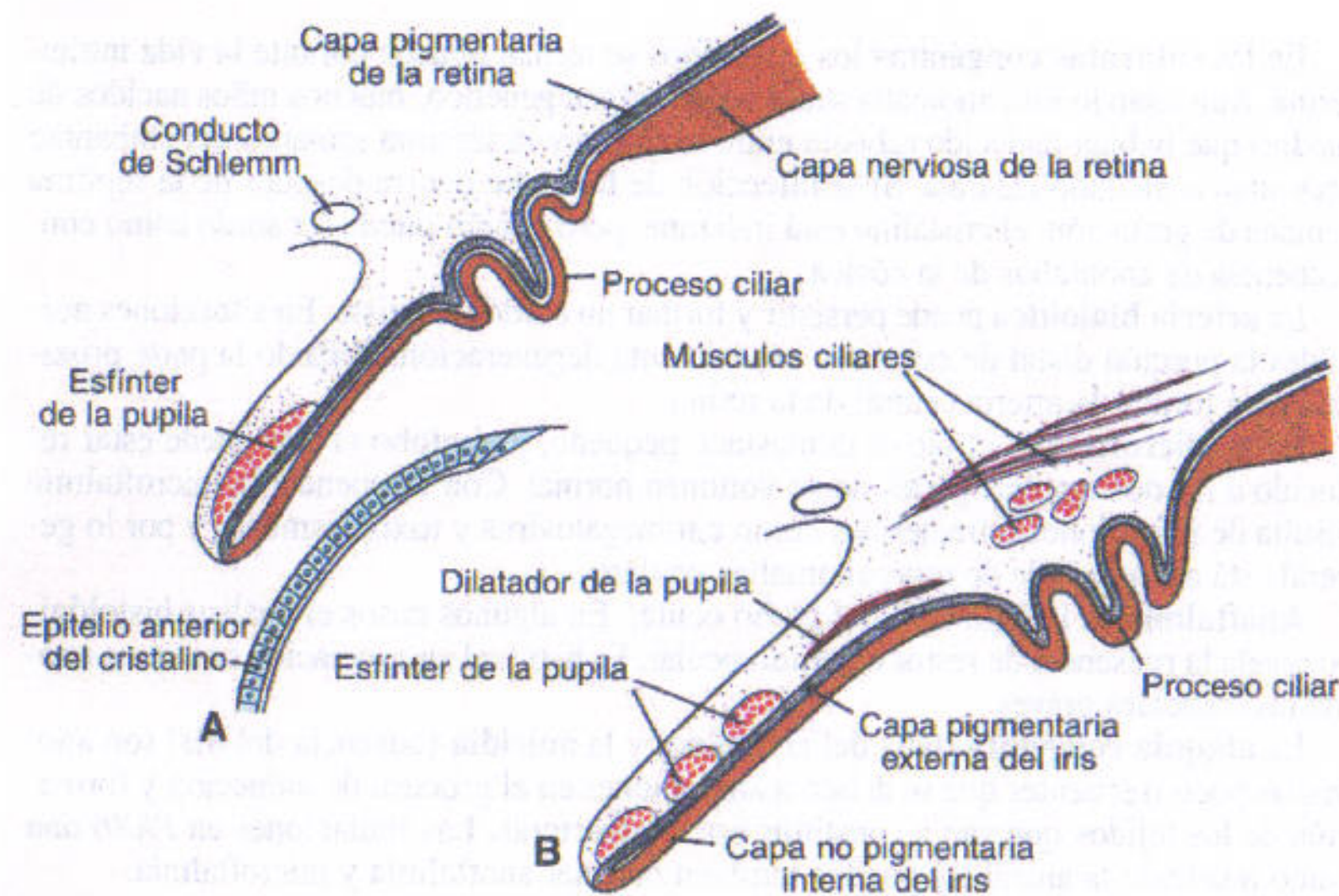


Fig. 17-6. Desarrollo del iris y del cuerpo ciliar. El borde de la cúpula óptica está cubierto de mesénquima, en el cual se desarrollan el esfínter de la pupila y el músculo dilatador de la pupila, a partir del ectodermo suprayacente.

Cuerpo vítreo

El mesénquima no sólo rodea al primordio ocular por el exterior, sino que también invade el interior de la cúpula óptica por la fisura coroidea. Aquí forma los vasos hialoideos, los cuales, durante la vida intrauterina, irrigan al cristalino y forman la capa vascular situada en la superficie interna de la retina (fig. 17-7). Además, teje una delicada red de fibras entre el cristalino y la retina. Los espacios intersticiales de esta red son ocupados más tarde por una sustancia gelatinosa y transparente, que constituye el cuerpo vítreo (fig. 17-7). Los vasos hialoideos se obliteran y desaparecen durante la vida fetal, dejando formado el canal hialoideo.

Nervio óptico

La cúpula óptica está unida al cerebro por el pedículo óptico, que tiene en la superficie ventral un surco, la **fisura coroidea** (figs. 17-2 y 17-3). En este surco están los vasos hialoideos. Las fibras nerviosas de la retina que vuelven al cerebro se encuentran entre las células de la pared interna del pedículo (fig. 17-8). Durante la séptima semana de desarrollo la fisura coroidea se cierra y se construye un túnel estrecho dentro del pedículo óptico (fig. 17-8B). Como consecuencia del número constantemente en aumento de fibras nerviosas, la pared interna del pedículo crece hasta fusionarse con la pared externa (fig. 17-8C). Las células de la capa interna proporcionan una red de células de neuroglia que sirven de sostén a las fibras del nervio óptico.

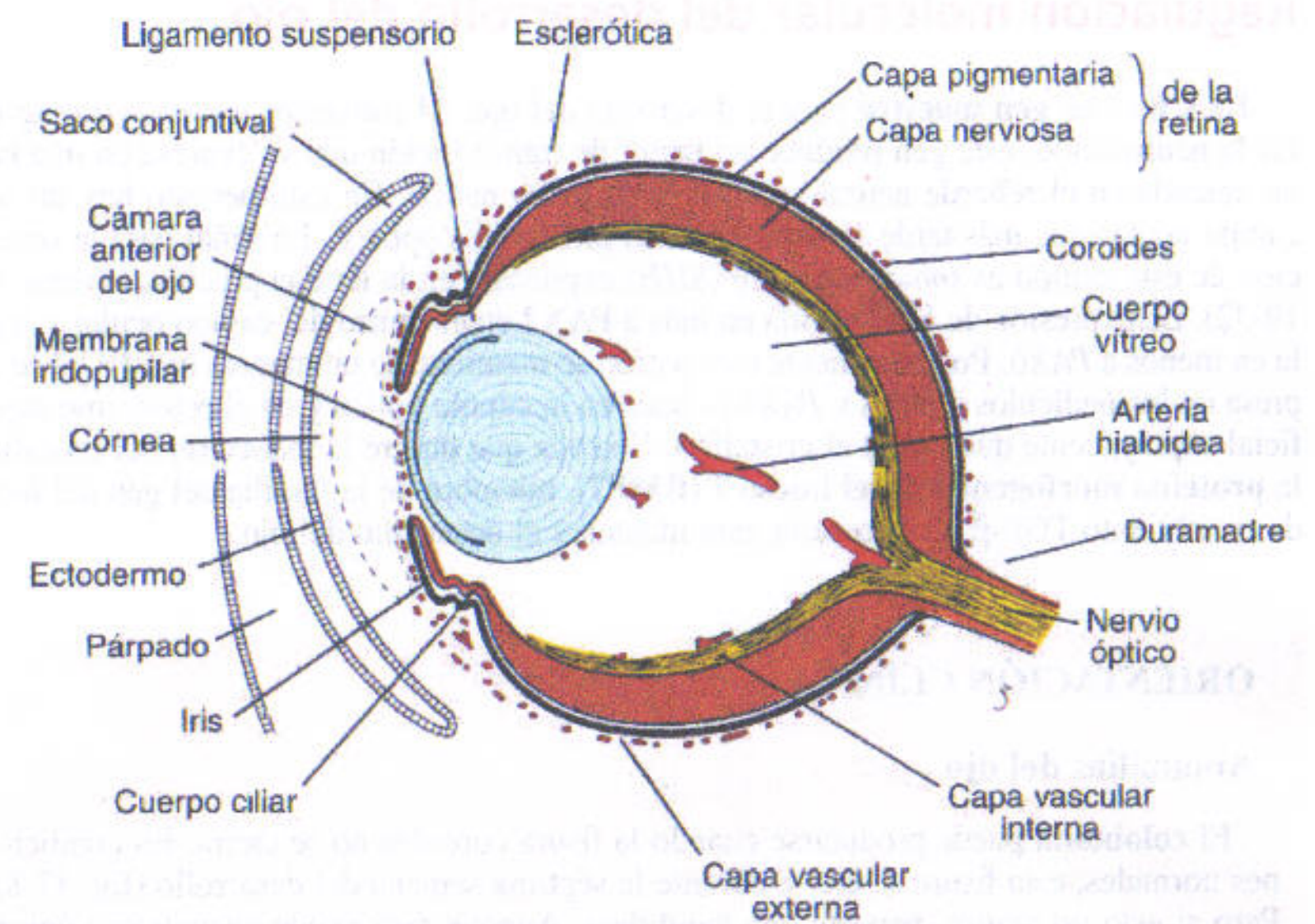


Fig. 17-7. Corte del ojo de un feto de 15 semanas. Obsérvense la cámara anterior del ojo, la membrana iridopupilar, las capas vasculares interna y externa, la coroides y la esclerótica.

El pedículo óptico se convierte así en **nervio óptico**. En el centro contiene una porción de la **arteria hialoidea**, que ulteriormente se denominará **arteria central de la retina**. Por el lado de afuera el nervio óptico está rodeado por una prolongación de la coroides y la esclerótica, que se denominan la **piaracnoides** y la **duramadre** del nervio, respectivamente.

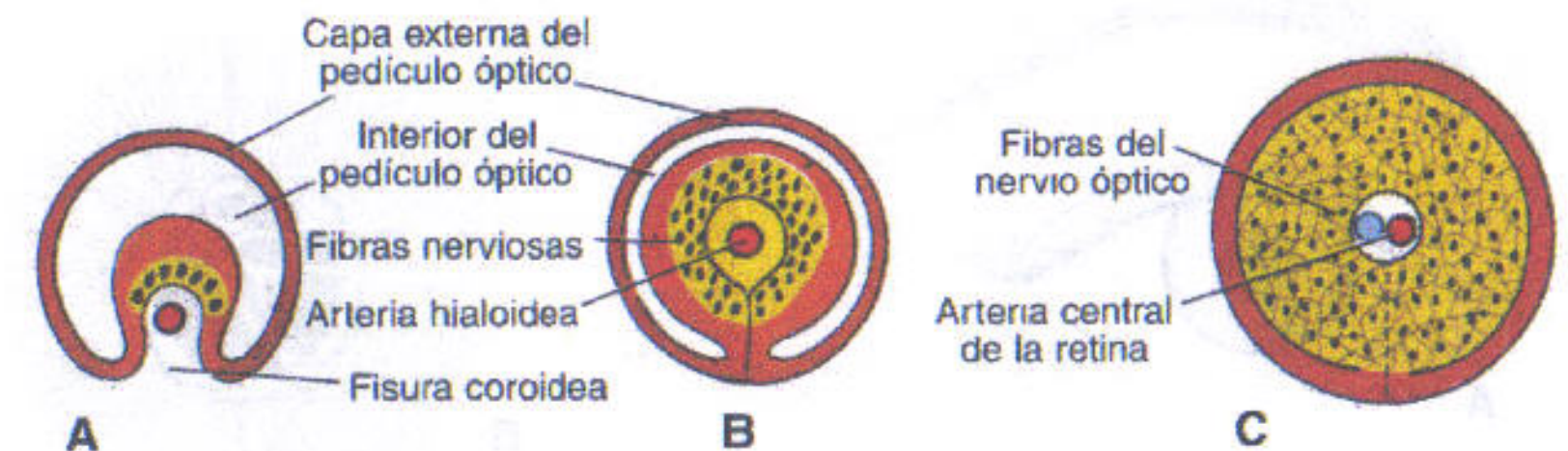


Fig. 17-8. Transformación del pedículo óptico en nervio óptico. A. En la sexta semana (9 mm). B. En la séptima semana (15 mm). C. En la novena semana. Advértase la arteria central de la retina en el nervio óptico.

Regulación molecular del desarrollo del ojo

PAX 6 es un gen maestro para el desarrollo del ojo. Al comienzo, antes de que se inicie la neurulación, este gen produce un factor de transcripción que se expresa en una banda ubicada en el reborde neural anterior de la placa neural. En este período hay un solo campo ocular que más tarde se separa en dos primordios ópticos. La señal para la separación de este campo es *sonic hedgehog (SHH)* expresado en la lámina precordial (véase fig. 19-32). La expresión de *SHH* regula en más a **PAX2** en el centro del campo ocular y regula en menos a **PAX6**. Posteriormente este patrón se mantiene de tal manera que **PAX2** se expresa en los pedículos ópticos y **PAX6** lo hace en la cúpula óptica y en el ectodermo superficial suprayacente que forma el cristalino. Una vez que ocurre la inducción del cristalino, la **proteína morfogenética del hueso 7 (BMP7)**, miembro de la familia del gen del factor de crecimiento TGF- β , es necesaria para mantener el desarrollo del ojo.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Anomalías del ojo

El **coloboma** puede producirse cuando la fisura coroidea no se cierra. En condiciones normales, esta fisura se cierra durante la séptima semana del desarrollo (fig. 17-8). Pero si esto no ocurre, persiste una hendidura. Aunque ésta puede encontrarse únicamente en el iris, y por eso se denomina **coloboma del iris** (fig. 17-9A), puede extenderse al cuerpo ciliar, la retina, la coroides y el nervio óptico. Esta anomalía es común y se observa con frecuencia junto con otras anomalías oculares. También pueden producirse colobomas (hendiduras) de los párpados. Las mutaciones en el gen **PAX2** han sido relacionadas con colobomas del nervio óptico y pueden tener importancia también en otros tipos de colobomas. Además, ocurren defectos renales con mutaciones en **PAX2** como parte del **síndrome del coloboma renal** (véase cap. 14).

La membrana iridopupilar (fig. 17-9B) puede persistir si no se produce su resorción durante la formación de la cámara anterior.



Fig. 17-9. A. Coloboma del iris. B. Persistencia de la membrana iridopupilar.

En las **cataratas congénitas** los cristalinos se tornan opacos durante la vida intrauterina. Aun cuando esta anomalía suele ser de origen genético, muchos niños nacidos de madres que habían padecido rubéola entre la cuarta y la séptima semanas del embarazo presentan a menudo catarata. Si la infección de la madre ocurre después de la séptima semana de gestación, el cristalino está indemne, pero el niño puede ser sordo como consecuencia de anomalías de la cóclea.

La **arteria hialoidea** puede persistir y formar un cordón o quiste. En situaciones normales la porción distal de este vaso experimenta degeneración, dejando la parte proximal para formar la arteria central de la retina.

En la **microftalmía** el ojo es demasiado pequeño, y el globo ocular puede estar reducido a las dos terceras partes de su volumen normal. Con frecuencia la microftalmía resulta de infecciones intrauterinas como citomegalovirus y toxoplasmosis, y por lo general está acompañada de otras anomalías oculares.

Anoftalmía es la falta total del globo ocular. En algunos casos el análisis histológico revela la presencia de restos de tejido ocular. Es habitual su asociación con otras anomalías craneales graves.

La **afaquia congénita** (falta del cristalino) y la **aniridia** (ausencia del iris) son anomalías poco frecuentes que se deben a alteraciones en el proceso de inducción y formación de los tejidos que van a constituir estas estructuras. Las mutaciones en **PAX6** dan como resultado la aniridia y pueden también originar anoftalmía y microftalmía.



Fig. 17-10. Sinoftalmía. Los ojos están fusionados debido a que la pérdida de estructuras de la línea media evita la separación de los campos oculares. Estos niños también tienen severos defectos craneanos incluyendo holoprosencefalia.

La **ciclopía** (ojo único) y la **sinoftalmía** (fusión de los ojos) abarca todo un espectro de defectos en los cuales los ojos se encuentran fusionados en forma parcial o completa (fig. 17-10). Estos defectos obedecen a la pérdida de tejido de la línea media en el período que va desde los 19 hasta los 21 días de la gestación, lo cual provoca el subdesarrollo del cerebro anterior y de la prominencia frontonasal. Invariablemente estos defectos están acompañados por defectos craneales como holoprosencefalia, en la cual los hemisferios cerebrales están parcial o completamente fusionados dando lugar a una vesícula telencefálica única. Los factores que afectan el desarrollo de estructuras ubicadas en la línea media, como alcohol, mutaciones en *sonic hedgehog* y anomalías en el metabolismo del colesterol pueden interferir la señalización de *sonic hedgehog* (véase cap. 19).

RESUMEN

El desarrollo de los ojos comienza al final de la cuarta semana, como un par de evaginaciones a cada lado del cerebro anterior que darán origen a las **vesículas ópticas**. Las vesículas ópticas toman contacto con el ectodermo superficial y provocan los cambios necesarios para la formación del cristalino. Cuando la vesícula óptica comienza a invaginarse para formar las capas pigmentaria y nerviosa de la retina, la placoda del cristalino se invagina para formar la vesícula del cristalino. A través del surco formado en la cara inferior de la vesícula óptica, llamado fisura coroidea, penetra en el ojo la arteria hialoidea (después será la arteria central de la retina) (figs. 17-2 y 17-3). Las fibras nerviosas del ojo se desplazan por este surco para llegar a las áreas ópticas del cerebro. La córnea está constituida por: a) una capa de ectodermo superficial; b) la estroma, que se continúa con la esclerótica, y c) una capa epitelial que limita la cámara anterior del ojo (fig. 17-7).

PAX6, gen maestro para el desarrollo del ojo, se expresa en el campo ocular único en el estadio de la placa neural. El campo ocular se separa en dos primordios ópticos por **SHH**, el cual regula en más la expresión de **PAX2** en los pedículos ópticos, mientras que regula en menos a **PAX6** restringiendo la expresión de este gen a la cúpula óptica y al cristalino.

PROBLEMAS A RESOLVER

1. Un recién nacido presenta afaquia (falta del cristalino) unilateral. ¿Cuál es el origen embriológico de este defecto?
2. Al realizar la historia clínica de una mujer joven con un embarazo de diez semanas surge la preocupación de que pudo haber contraído rubéola en el período de la cuarta a la octava semana del embarazo. ¿Qué tipo de defectos podrían presentarse en el hijo?
3. El examen físico de un recién nacido revela hendiduras en la porción inferior del iris, de ambos lados. ¿Cuál es la base embriológica de este defecto? ¿Qué otras estructuras podrían estar afectadas?

Lecturas sugeridas

- LiHS, et al.: A single morphogenetic field gives rise to two retina primordia under the influence of the prechordal plate. *Development* 124:603, 1997.
- Macdonald R, et al.: Midline signaling is required for Pax gene regulation and patterning of the eyes. *Development* 121:3267, 1995.
- O'Rahilly R: The timing and sequence of events in the development of the human eye and ear during the embryonic period proper. *Anat Embryol (Berl)* 168:87, 1983.
- Saha MS, Spann C, Grainger RM: Embryonic lens induction: more than meets the optic vesicle. *Cell Differ Dev* 28:153, 1989.
- Stromland K, Miller M, Cook C: Ocular teratology. *Surv Ophthalmol* 35:429, 1991.

18 Sistema tegumentario

Piel

La piel tiene un doble origen: a) una capa superficial, la **epidermis**, que proviene del ectodermo superficial; y b) una capa profunda, la **dermis**, que se desarrolla a partir del mesénquima subyacente.

EPIDERMIS

En un comienzo, el embrión está cubierto por una capa única de células ectodérmicas (fig. 18-1A). Al principio del segundo mes, este epitelio se divide y sobre la superficie se deposita una capa de células aplanadas llamada **peridermo** o **epitriquio** (fig. 18-1B). Al continuar la proliferación de las células de la capa basal, se forma una tercera capa, la zona intermedia (fig. 18-1C). Por último, hacia el final del cuarto mes la epidermis adquiere su organización definitiva y pueden distinguirse cuatro capas (fig. 18-1D):

La **capa basal** o **germinativa**, responsable de la producción de nuevas células. Esta capa forma ulteriormente pliegues y hundimientos, que se traducen en la superficie de la piel en las huellas digitales.

Un **estrato espinoso** grueso constituido por células poliédricas voluminosas unidas por delgadas tonofibrillas.

El **estrato granuloso**, cuyas células contienen pequeños gránulos de queratohialina.

El **estrato córneo**, que constituye la superficie resistente y de aspecto escamoso de la epidermis. Está compuesto por células muertas y compactas, que poseen abundante queratina.

Las células del peridermo suelen desprenderse durante la segunda mitad de la vida intrauterina y pueden aparecer en el líquido amniótico.

Durante los primeros tres meses de desarrollo, la epidermis es invadida por células originadas en la **cresta neural**. Estas células sintetizan un pigmento, la **melanina**, que puede ser transferido a otras células de la epidermis a través de las prolongaciones dendríticas. Después del nacimiento, estos melanocitos producen la pigmentación de la piel (fig. 18-1D).

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Huellas digitales

Los surcos epidérmicos que producen patrones característicos en la superficie de la yema de los dedos, la palmas de la mano y las plantas del pie, están determinados genéticamente. Constituyen la base de muchos estudios de genética humana y de investigaciones criminales (**dermatoglifos**). Las impresiones epidérmicas de la mano y de los dedos se utilizan como elementos para el diagnóstico en niños con anomalías cromosómicas.

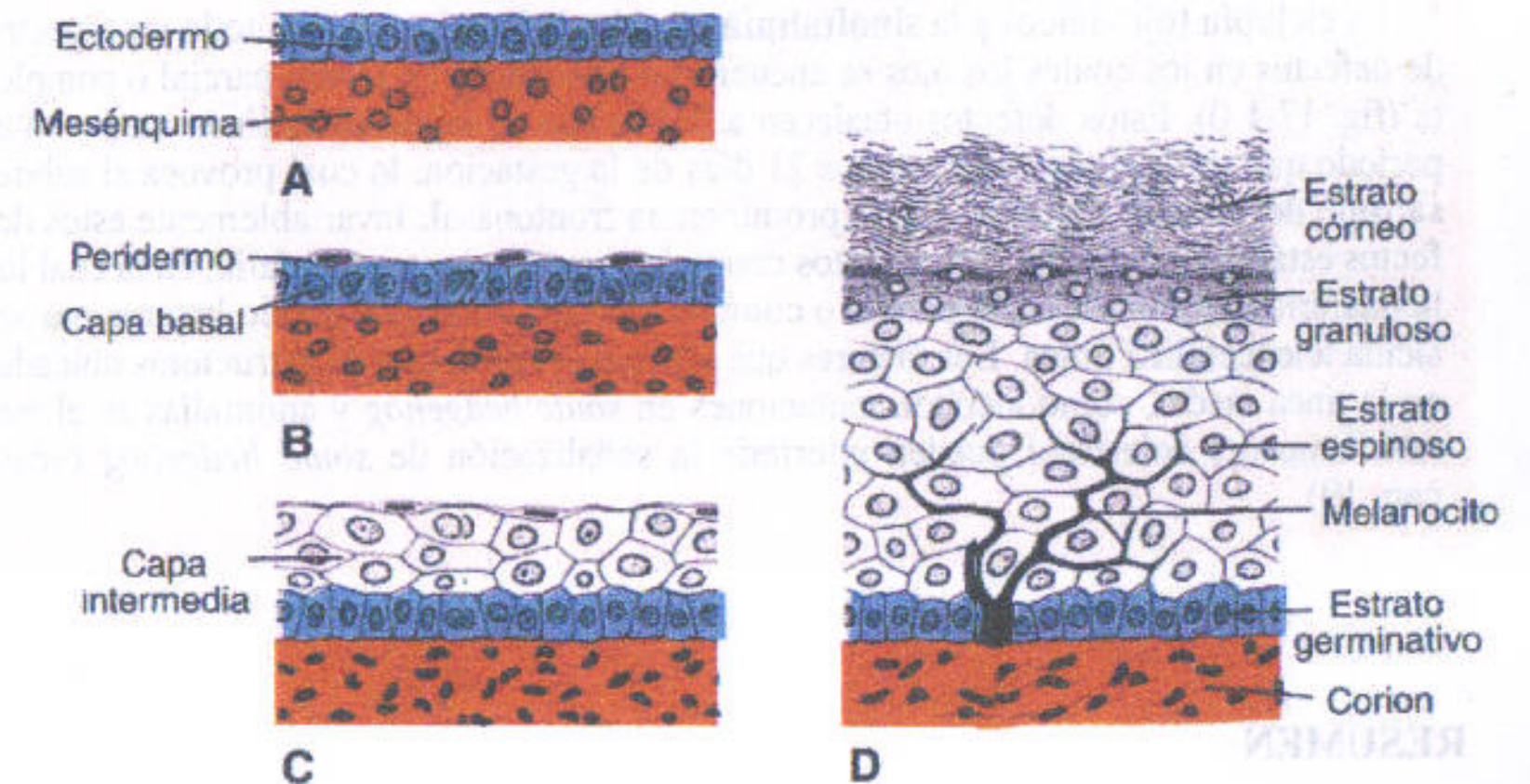


Fig. 18-1. Formación de la piel en diversas etapas del desarrollo. **A.** A las 5 semanas. **B.** A las 7 semanas. **C.** A los 4 meses. **D.** Neonato.

DERMIS

La **dermis** deriva de la lámina lateral del mesodermo (mesodermo lateral) y de los dermatomas provenientes de los somitas. Durante el tercero y el cuarto mes este tejido, el **corion** (fig. 18-1D), origina numerosas estructuras papilares irregulares, las **papilas dérmicas**, las cuales se proyectan hacia la epidermis. La mayor parte de estas papilas suelen contener un capilar de pequeño calibre o un órgano nervioso sensitivo terminal. La capa más profunda de la dermis, el **subcorion**, contiene abundante tejido adiposo.

En el neonato la piel está cubierta por una sustancia blanquecina, llamada **vérnix caseosa** o **unto sebáceo**, formada por la secreción de las glándulas sebáceas y células epidérmicas y pelos degenerados. Esta capa protege a la piel contra la maceración que produce por el líquido amniótico.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Queratinización de la piel

La **ictiosis**, o la excesiva queratinización de la piel, es típica de un grupo de trastornos hereditarios, por lo general de carácter autosómico recesivo pero que pueden estar vinculados también con el cromosoma X. En los casos graves, la ictiosis confiere al niño un aspecto grotesco, como en el caso del **feto arlequín** (fig. 18-2).



Fig. 18-2. Ictiosis en un feto arlequín. Se ha producido un engrosamiento masivo de la capa de queratina que se resquebraja para formar fisuras entre las placas engrosadas.

Pelo

Los pelos aparecen en forma de proliferaciones epidérmicas macizas que se introducen en la dermis subyacente (fig. 18-3A). En el extremo terminal los brotes pilosos se invaginan. Estas invaginaciones, las **papilas pilosas**, son ocupadas rápidamente por el mesodermo, en el cual se desarrollan los vasos y las terminaciones nerviosas (fig. 18-3B y C).

Poco después, las células del centro de los brotes pilosos se tornan fusiformes y queratinizadas y constituyen el **tallo del pelo**, mientras que las células periféricas se tornan cúbicas y dan origen a la **vaina pilosa epitelial** (fig. 18-3B y C).

El mesénquima adyacente forma la **vaina radicular dérmica**. Por lo general, un pequeño músculo liso, también derivado del mesénquima y que se llama **músculo erector del pelo** suele estar unido a esta vaina. La proliferación ininterrumpida de las células epiteliales en la base del tallo empuja el pelo hacia arriba y hacia el final del tercer mes aparecen los primeros pelos en la superficie de la región de las cejas y el labio superior. Estos pelos, que constituyen el **lanugo**, se desprenden al aproximarse el momento del nacimiento y son reemplazados más tarde por pelos más gruesos que se originan en los folículos pilosos neoformados.

La pared epitelial del folículo piloso muestra por lo general un pequeño brote que se introduce en el mesodermo circundante (fig. 18-3C). Las células desde estos brotes forman las **glándulas sebáceas**. Las células de esta glándula degeneran y forman una sustancia grasosa que es secretada hacia el folículo piloso, desde el cual llega a la piel.

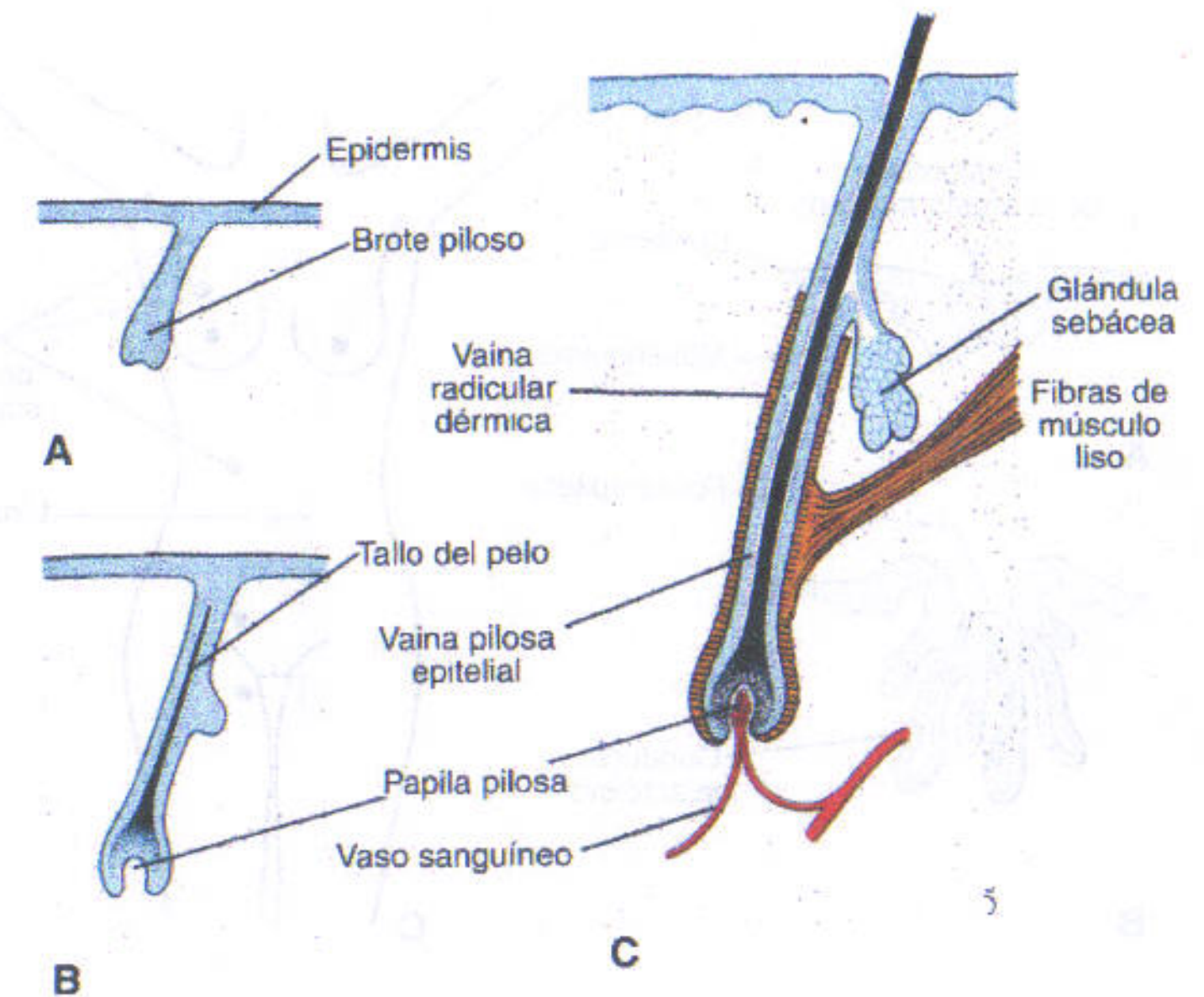


Fig. 18-3. Desarrollo de un pelo y una glándula sebácea. A. A los 4 meses. B. A los 6 meses. C. Neonato.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Anomalías de la distribución del pelo

La **hipertrichosis** (exceso de pelo), se produce por el aumento inusual de los folículos pilosos. Pueden localizarse en determinadas áreas del cuerpo, especialmente la región lumbar baja cuando se encuentran sobre una espina bífida oculta o pueden cubrir la totalidad del cuerpo.

La **atriquia**, o la falta congénita de pelo, suele estar relacionada con anomalías de otros derivados ectodérmicos, como los dientes y las uñas.

Glándulas mamarias

Las glándulas mamarias es un engrosamiento a manera de banda en la epidermis, la **línea mamaria** o **pliegue mamario**. En el embrión de siete semanas esta línea se extiende a ambos lados del cuerpo, desde la base de la extremidad superior hasta la región de la extremidad inferior (fig. 18-4C). Aun cuando la parte principal de la línea mamaria desaparece

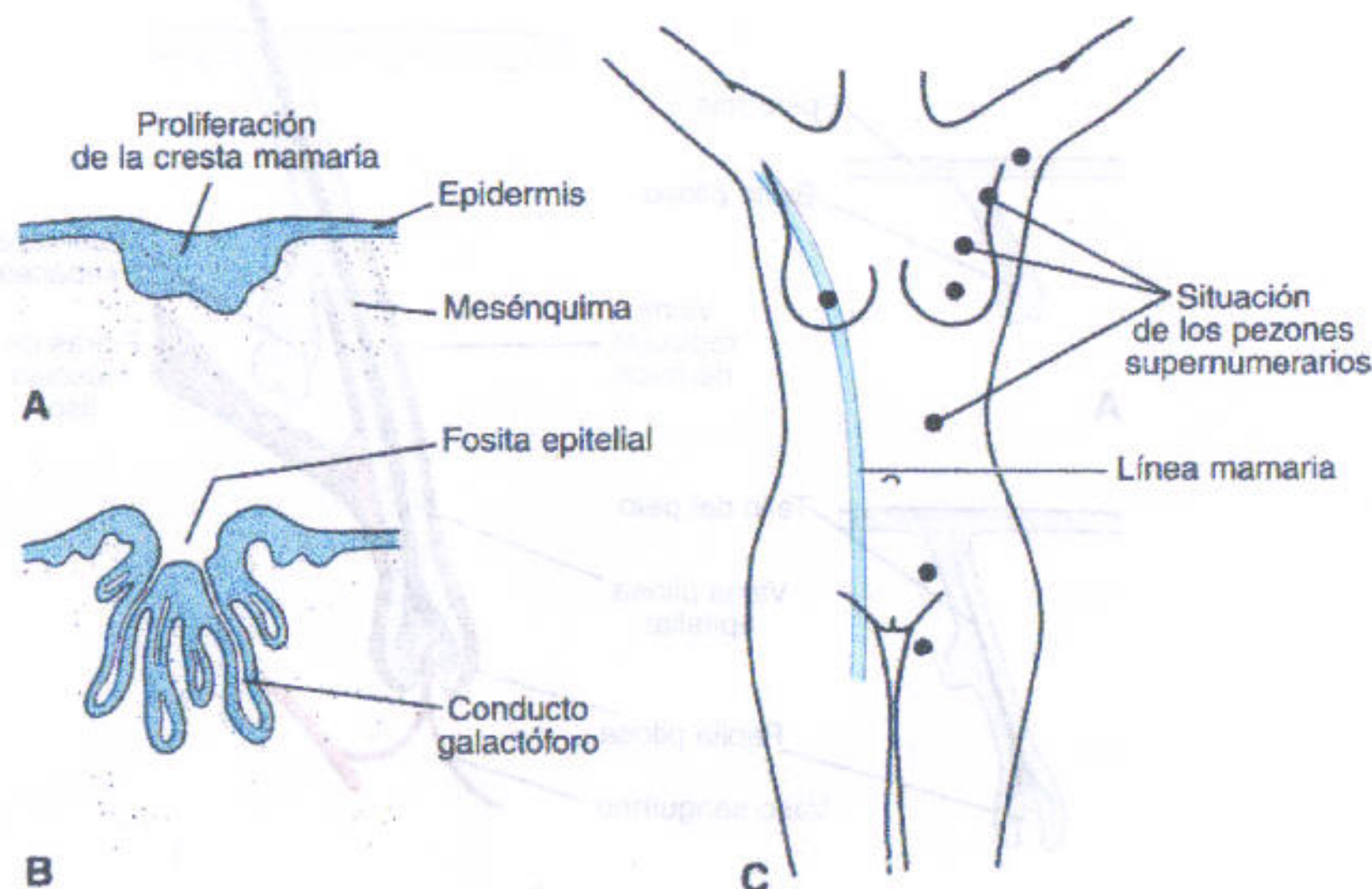


Fig. 18-4 A y B. Cortes de la glándula mamaria en desarrollo en el tercero y el octavo mes, respectivamente. C. Esquema que muestra la posición de los pezones supernumerarios (la línea azul indica la línea mamaria).

ce apenas se constituye, persiste un pequeño segmento en la región torácica y se introduce en el mesénquima subyacente (fig. 18-4A). En este sitio forma de 16 a 24 brotes, los cuales, a su vez, dan origen a pequeñas esbozos macizos. Hacia el final de la vida intrauterina, los brotes epiteliales se canalizan y forman los **conductos galactóforos**, mientras que los esbozos constituyen los conductos de menor calibre y los alvéolos de la glándula. En un principio, los **conductos galactóforos** desembocan en un pequeño hundimiento epitelial (fig. 18-4B); poco después del nacimiento este hundimiento se convierte en **pezón** por proliferación del mesénquima subyacente.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Anomalías de glándula mamaria

La **politelia** es una condición en la cual se han formado pezones accesorios por la persistencia de pequeños segmentos de la línea mamaria (fig. 18-4C). Pueden presentarse pezones supernumerarios en cualquier sitio de la línea mamaria primitiva, pero son más frecuentes en la región axilar.

Cuando un resto de la línea mamaria origina una glándula completa, la anomalía se denomina **polimastia**.

El **pezón invertido** es una anomalía en la cual los conductos galactóforos desembocan en el hundimiento epitelial primitivo, que no ha experimentado eversión.

RESUMEN

La piel y sus estructuras asociadas, como los pelos, las uñas y las glándulas derivan del ectodermo superficial. Los **melanocitos**, que confieren a la piel su color, derivan de **células de la cresta neural** que emigran hacia la epidermis. La neoformación de células se produce en el estrato **germinativo**. Después de que se trasladan hasta la superficie, las células del estrato córneo se desprenden (fig. 18-1). La dermis, que es la capa más profunda de la piel, deriva de la lámina lateral del mesodermo y de los dermatomas de los somitas.

Los **pelos** se desarrollan por el crecimiento de las células epidérmicas hacia la dermis subyacente. El feto de 20 semanas, aproximadamente se halla cubierto por una especie de vello, denominado **lanugo**, que se desprende en el momento del nacimiento. Las **glándulas sebáceas**, las **glándulas sudoríparas** y las **glándulas mamarias** se desarrollan a partir de proliferaciones epidérmicas. Son bastante comunes los pezones accesorios (**politelia**) y las mamas supernumerarias (**polimastia**) (fig. 18-4).

PROBLEMAS A RESOLVER

1. Una mujer presenta pezones accesorios bilaterales en la axila y la región abdominal. ¿Cuál es la base embriológica de estos pezones supernumerarios y por qué se localizan en estos sitios?

Lecturas sugeridas

- Belier F: Development and anatomy of the breast. In Mitchell GW Jr, Bassett LW (eds). *The Female Breast and Its Disorders*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1990.
- Fuchs E: Epidermal differentiation: the bare essential. *J Cell Biol* 111:2807, 1990.
- Hirschhorn K: Dermatoglyphics. In Behrman RE (ed): *Nelson Textbook of Pediatrics*. 14th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992.
- Newman M: Supernumerary nipples. *Am Fam Physician* 38:183, 1988.
- Nordlund JJ, Abdel-Malek ZA, Boissy R, Rheins LA: Pigment cell biology: an historical review. *J Invest Dermatol* 92:53S, 1989.
- Opitz JM: Pathogenetic analysis of certain developmental and genetic ectodermal defects. *Birth Defects* 24:75, 1988.
- Smith LT, Holbrook KA: Embryogenesis of the dermis in human skin. *Pediatr Dermatol* 3:271, 1986.

19 Sistema nervioso central

El sistema nervioso central aparece al comienzo de la tercera semana del desarrollo como una placa alargada y en forma de zapatilla, de ectodermo engrosado, la **placa neural**, en la región dorsal media, por delante de la **fosita primitiva**. Poco después sus bordes laterales se elevan y forman los **pliegues neurales** (fig. 19-1).

Con el desarrollo ulterior, los pliegues neurales se elevan más, se acercan en la línea media y por último se fusionan formando de tal manera el **tubo neural** (figs. 19-2 y 19-3). La fusión comienza en la región cervical y continúa en dirección cefálica y caudal (fig. 19-3A). Pero, en los extremos craneal y caudal del embrión, la fusión se retarda y temporariamente los **neuroporos craneal y caudal** comunican la luz del tubo neural con la cavidad amniótica (fig. 19-3B). El cierre del neuroporo craneal avanza hacia el extremo cefálico a partir del sitio de cierre inicial en la región cervical (19-3A) y desde otro lugar en el cerebro anterior que se forma más tarde. Después este sitio avanza en dirección craneal para cerrar la región más rostral del tubo neural y se une caudalmente con el cierre que progresa desde el sitio cervical (19-3B). Por último se produce el cierre del neuroporo craneal en el período de 18 a 20 somitas (vigésimoquinto día); el neuroporo caudal se oblitera dos días más tarde, aproximadamente.

El extremo cefálico del tubo neural presenta tres dilataciones; son las **vesículas encefálicas primarias**: a) el **prosencefalo** o el **cerebro anterior**, b) el **mesencefalo** o el **cerebro medio**, y c) el **rombencéfalo** o el **cerebro posterior** (fig. 19-4). Simultáneamente se forman dos acodaduras o curvaturas: a) la **curvatura cervical**, en la unión del cerebro posterior y la médula espinal, y b) la **curvatura cefálica**, en la región del mesencefalo (fig. 19-4).

Cuando el embrión tiene 5 semanas, el prosencefalo está constituido por dos porciones: a) el **telencefalo**, que tiene una parte media y dos evaginaciones laterales, los **hemisferios cerebrales primitivos**, y b) el **diencéfalo**, que se caracteriza por la evaginación de las vesículas ópticas (fig. 19-5). El mesencefalo está separado del rombencéfalo por un surco profundo, el **istmo del rombencéfalo** o de **His**.

El rombencéfalo también está compuesto por dos partes: a) el **metencefalo**, que más adelante forma la **protuberancia** y el **cerebelo**, y b) el **mielencéfalo**. El límite entre estas dos porciones está marcado por la **curvatura protuberancial** (fig. 19-5).

La luz de la médula espinal, **conducto del epéndimo** o **conducto central**, se continúa con la cavidad de las vesículas encefálicas. La cavidad del rombencéfalo es el **cuarto ventrículo**; la del diencéfalo, el **tercer ventrículo** y la de los hemisferios cerebrales son los **ventrículos laterales** (fig. 19-5). La luz del mesencefalo comunica el tercero y cuarto ventrículos. Este espacio se torna muy estrecho y se conoce como el **acueducto de Silvio**. Los ventrículos laterales comunican con el tercer ventrículo por medio de los **agujeros inter-ventriculares de Monro** (fig. 19-5).

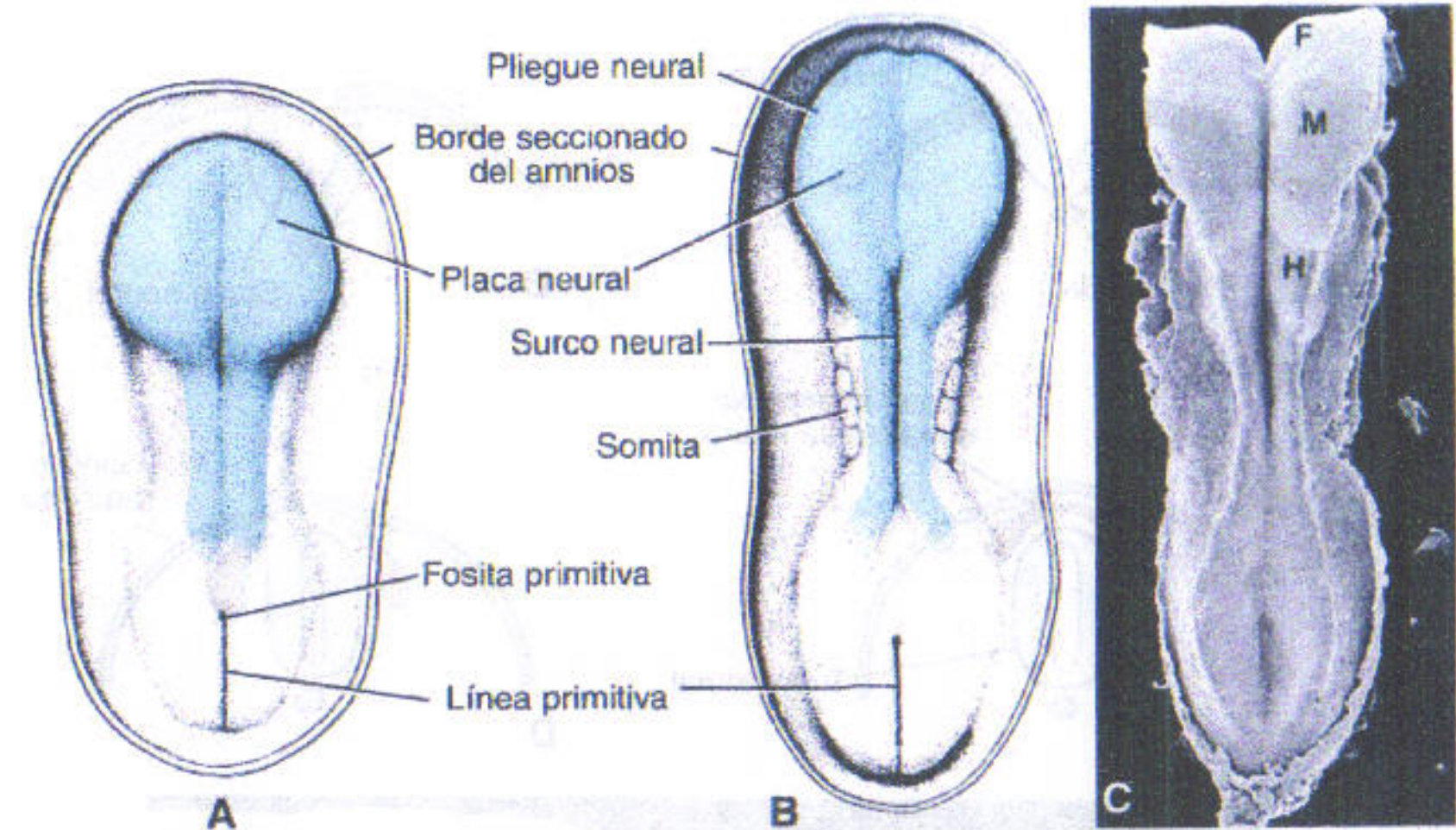


Fig. 19-1. A. Embrión en período presomita tardío, de 18 días aproximadamente, visto por su cara dorsal. Se ha extirpado el amnios y se advierte con claridad la placa neural. B. Vista dorsal aproximadamente a los 20 días. Nótese los somitas, el surco neural y los pliegues neurales. C. Micrografía electrónica de barrido de un embrión de ratón en período similar al de B. F, cerebro anterior; M, cerebro medio; H, cerebro posterior.

Médula espinal

CAPAS NEUROEPITELIAL, DEL MANTO Y MARGINAL

La pared del tubo neural poco después de cerrarse está formada por **células neuroepiteliales**, que se extienden por todo el espesor de la pared y forman un grueso epitelio pseudoestratificado (fig. 19-6). Estas células están conectadas entre sí por complejos de unión que se encuentran en la luz. Durante el período del surco neural e inmediatamente después de cerrarse el tubo, estas células se dividen rápidamente y producen cada vez mayor cantidad de células neuroepiteliales. Constituyen en conjunto, la **capa neuroepitelial** o el **neuroepitelio**.

Una vez que el tubo neural se ha cerrado, las células neuroepiteliales comienzan a originar otro tipo celular, que se caracteriza por un núcleo redondo de gran tamaño con nucleoplasma pálido y nucléolo que se tiñe de oscuro. Éstas son las células nerviosas primitivas o **neuroblastos** (fig. 19-7). Forman una zona que rodea a la capa neuroepitelial y se denomina **capa del manto** (fig. 19-8). Más adelante, la zona del manto formará la **sustancia gris de la médula espinal**.

La capa más externa de la médula espinal, la **capa marginal**, contiene las fibras nerviosas que salen de los neuroblastos en la capa del manto. Como consecuencia de la mielinización de las fibras nerviosas, esta capa adquiere un aspecto blanco y, por lo tanto, se la llama **sustancia blanca de la médula espinal** (fig. 19-8).

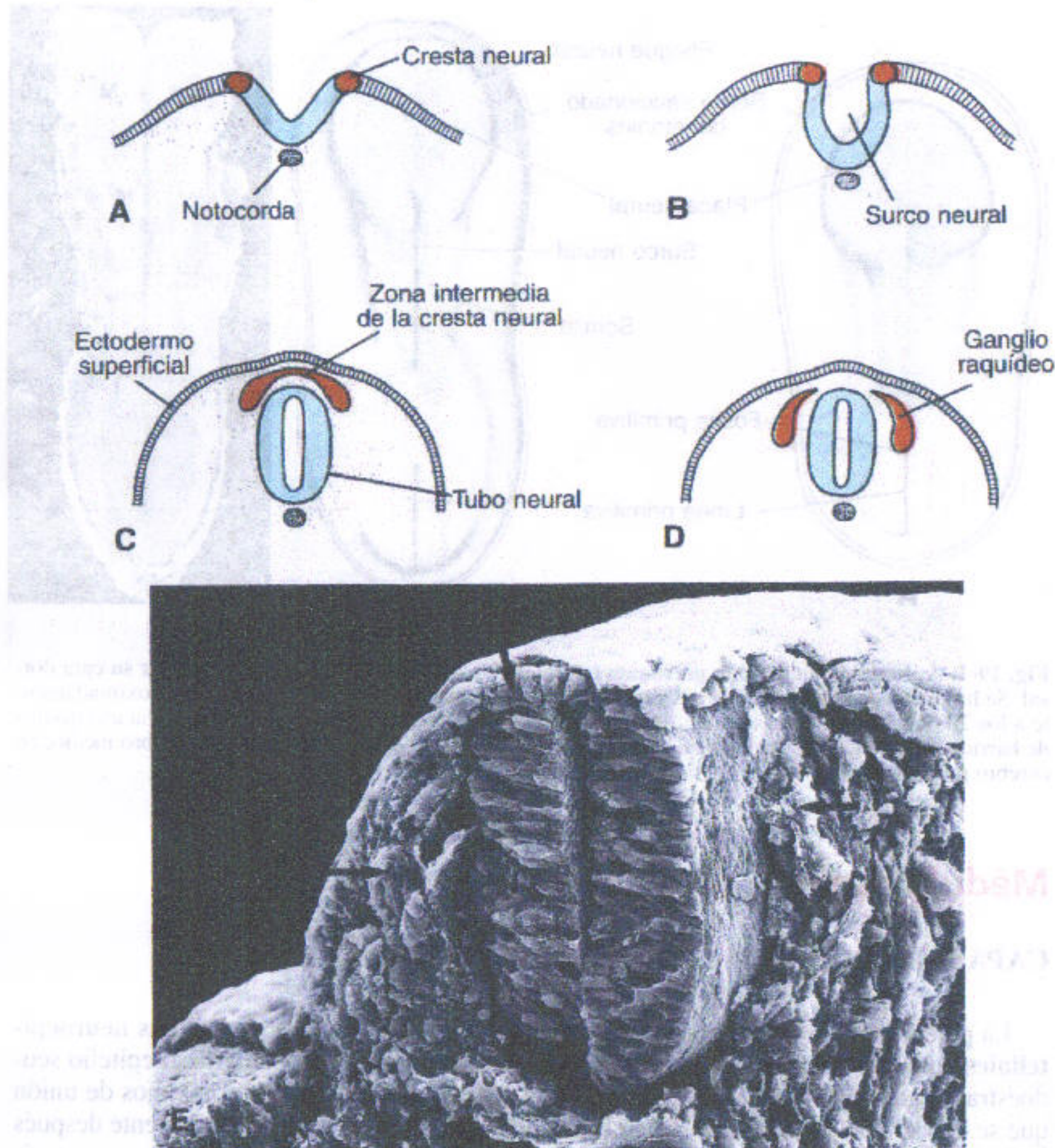


Fig. 19-2. A-D. Cortes transversales en el embrión cada vez más desarrollado, que muestran la formación del surco neural, el tubo neural y la cresta neural. Las células de la cresta neural, que al comienzo forman una zona intermedia entre el tubo neural y el ectodermo superficial (C), constituyen los ganglios sensitivos raquídeos y craneanos (D). E. Micrografía electrónica de barrido de un embrión de ratón, que muestra el tubo neural (NT) y las células de la cresta neural (flechas) en proceso de migración desde la región dorsal (compárese con C y D).

PLACAS BASALES, ALARES, DEL TECHO Y DEL PISO

Como consecuencia de la continua adición de neuroblastos a la capa del manto, a cada lado del tubo neural se observan dos engrosamientos, uno ventral y otro dorsal. Los engrosamientos ventrales, o **placas basales**, incluyen a las células motoras de las astas ventrales y forman las áreas motoras de la médula espinal; los engrosamientos dorsales, o **placas ala-**

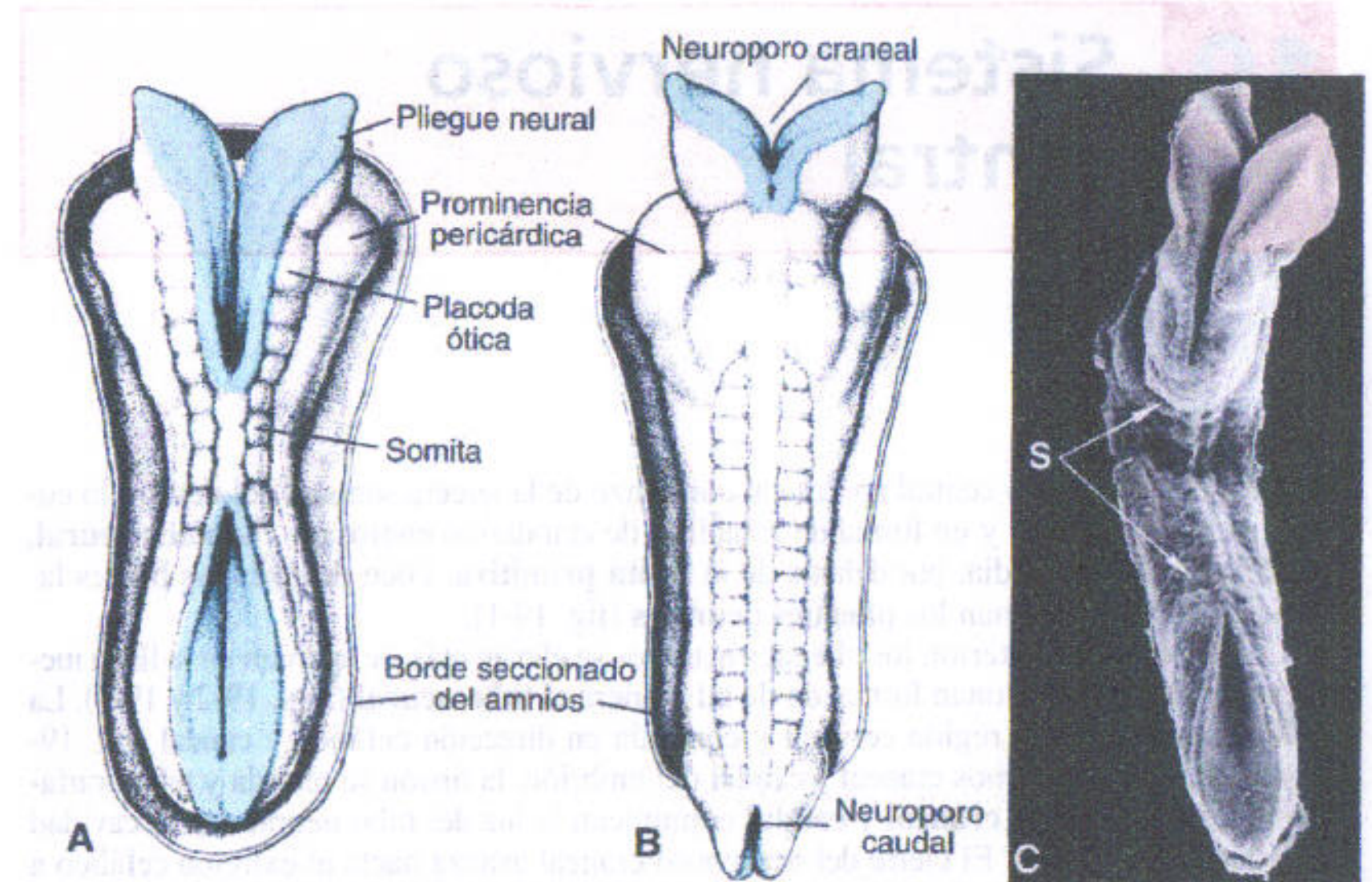


Fig. 19-3. A. Vista dorsal de un embrión humano de 22 días, aproximadamente. Se advierten 7 somitas definidos a cada lado del tubo neural. B. Vista dorsal de un embrión humano de 23 días, aproximadamente. El sistema nervioso se comunica con la cavidad amniótica por los neuroporos craneal (anterior) y caudal (posterior). C. Micrografía electrónica de barrido de un embrión de ratón en período similar al de A. S, somitas.

res, forman las áreas sensitivas (fig. 19-8A). Un surco longitudinal, el **surco limitante**, señala el límite entre ambas zonas. Las porciones dorsal y ventral de la línea media del tubo neural, que se denominan **placas del techo y del piso**, respectivamente, no poseen neuroblastos y sirven principalmente como vías para las fibras nerviosas que cruzan de un lado de la médula espinal hacia el otro.*

Además de las astas motora ventral y sensitiva dorsal, entre las dos áreas se acumula un grupo de neuronas que formará el **asta lateral o intermedia** (fig. 19-8B), más pequeña. Esta asta contiene neuronas de la porción simpática del sistema nervioso autónomo y sólo se encuentra a nivel torácico y lumbar superior (L2 o L3) de la médula espinal.

DIFERENCIACIÓN HISTOLÓGICA

Neuronas

Los **neuroblastos** o células nerviosas primitivas se originan exclusivamente por división de las células neuroepiteliales. En un primer momento tienen una prolongación central que

* *Nota de los supervisores.* Otros autores reconocen a los derivados de la **placa alar** como a un grupo de neuronas que tienen funciones de **asociación**. Una de ellas es recibir estímulos de los axones de las neuronas aferentes que se encuentran en los **ganglios sensitivos** (derivados de las células de la cresta neural). Estas últimas constituyen el elemento **sensitivo** del sistema.



Fig. 19-4. Micrografía electrónica de barrido de un corte sagital de un embrión de ratón correspondiente a 27 días de desarrollo en el ser humano aproximadamente. Están representadas tres vesículas encefálicas correspondientes al cerebro anterior (F), el cerebro medio (M) y el cerebro posterior (H).

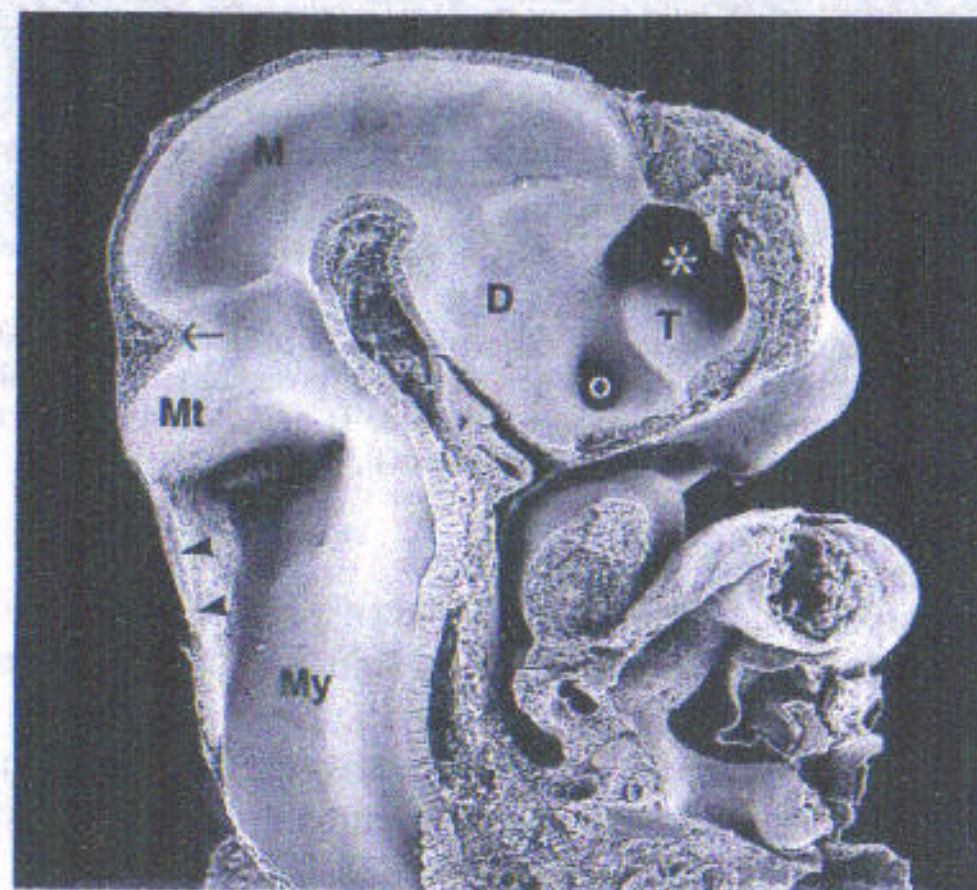


Fig. 19-5. Micrografía electrónica de barrido de un corte sagital de un embrión de ratón correspondiente a 32 días de desarrollo en el ser humano, aproximadamente. Las tres vesículas encefálicas se han separado en telencéfalo (T), diencefalo (D), mesencéfalo (M), metencéfalo (Mt) y mielencéfalo (My). *Asterisco*, evaginación del telencéfalo; *flecha*, istmo del rombencéfalo; *puntas de flecha*, techo del cuarto ventrículo, *o*, pedículo óptico.

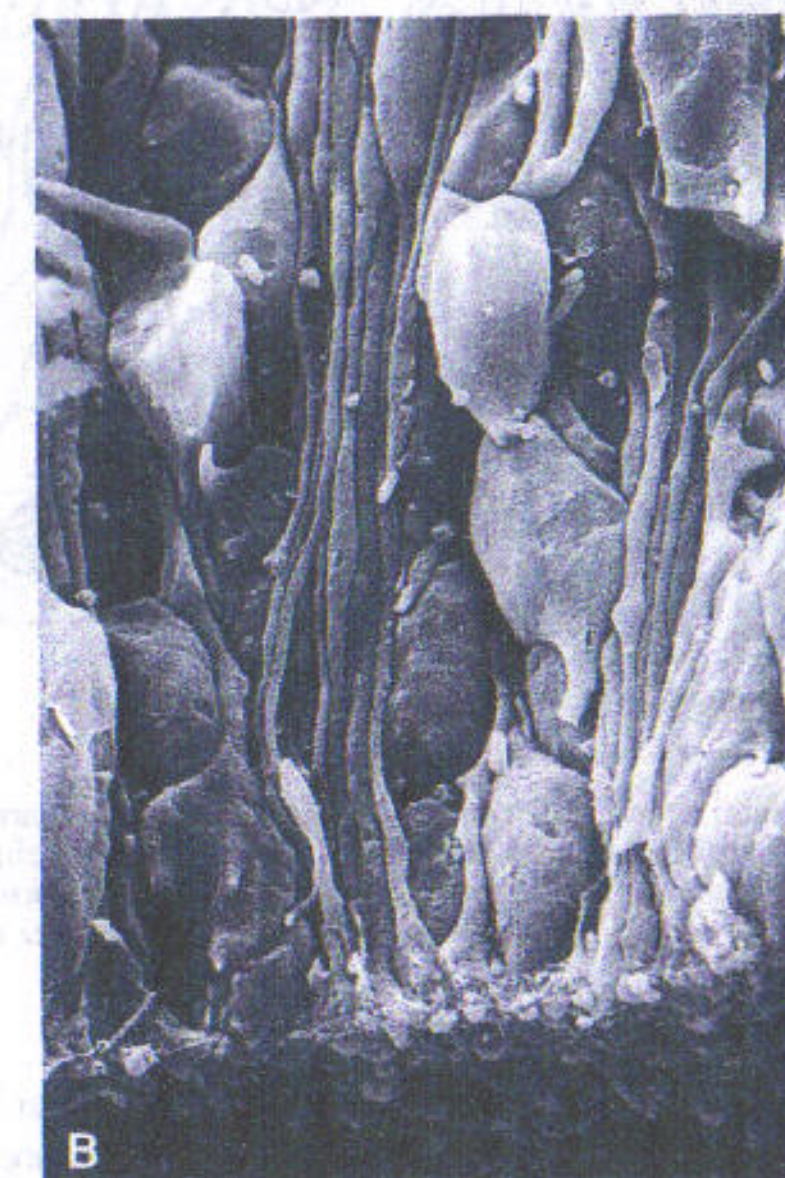
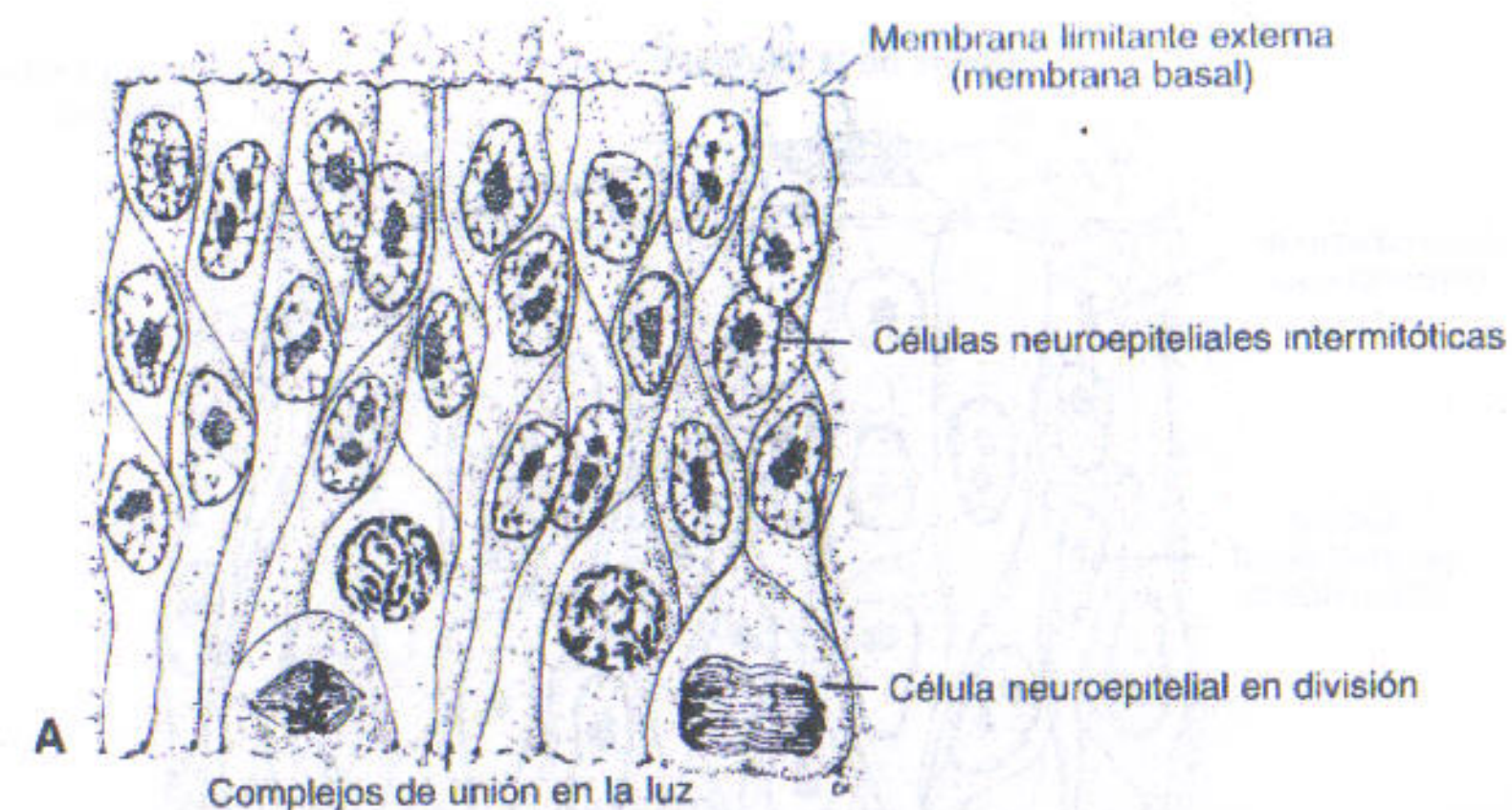


Fig. 19-6. A. Corte de la pared de un tubo neural que acaba de cerrarse. Las células neuroepiteliales forman un epitelio pseudoestratificado que se extiende por todo el grosor de la pared. Obsérvense las células en división junto a la luz del tubo. B. Micrografía electrónica de barrido de un corte del tubo neural de un embrión de ratón en período similar al de A.

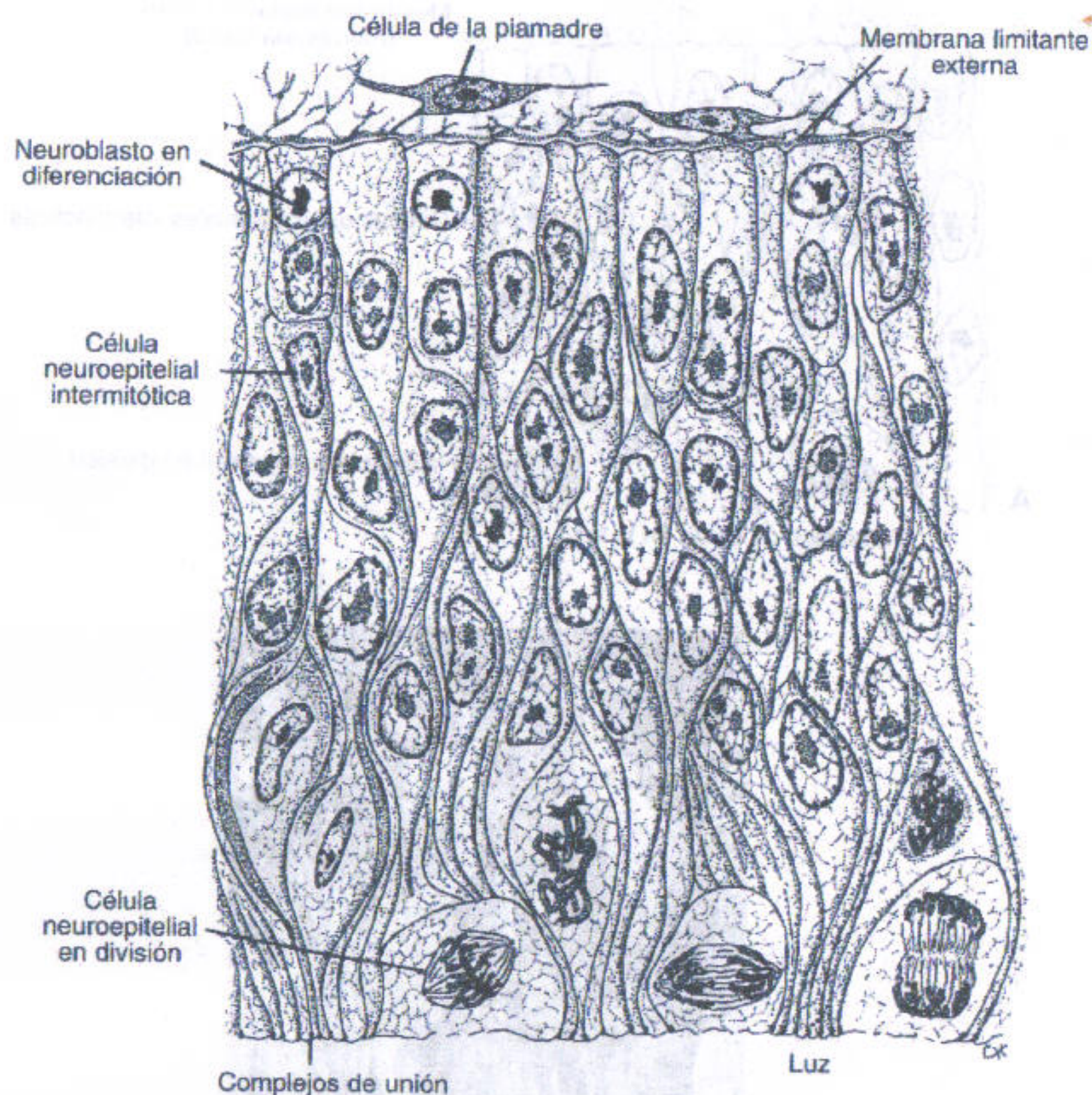


Fig. 19-7. Sección del tubo neural en etapa algo más avanzada de desarrollo que la presentada en la figura 19-6. La parte principal de la pared consiste en células neuroepiteliales. Sin embargo, en la periferia, inmediatamente adyacentes a la membrana limitante externa, se forman neuroblastos. Estas células, que son producidas por las células neuroepiteliales en cantidad cada vez más abundante, formarán la zona del manto.

se extiende hacia la luz (**dendrita transitoria**), pero al emigrar hacia la zona del manto esta prolongación desaparece y los neuroblastos adquieren temporalmente forma redonda y son **apolares** (fig. 19-9A). Al continuar la diferenciación aparecen dos nuevas prolongaciones citoplasmáticas en los lados opuestos del cuerpo celular y se forma así el **neuroblasto bipolar** (fig. 19-9B). La prolongación de un extremo de la célula se alarga rápidamente y se forma el **cilindroeje** o **axón primitivo**, mientras que en el otro extremo presenta varias arborizaciones citoplasmáticas, las **dendritas primitivas** (fig. 19-9C). En esta etapa la célula se denomina **neuroblasto multipolar** y con el desarrollo ulterior se convierte en la célula nerviosa adulta o **neurona**. Una vez formados, los neuroblastos pierden la capacidad de dividirse. Los axones de las neuronas en la placa basal atraviesan la zona marginal y se

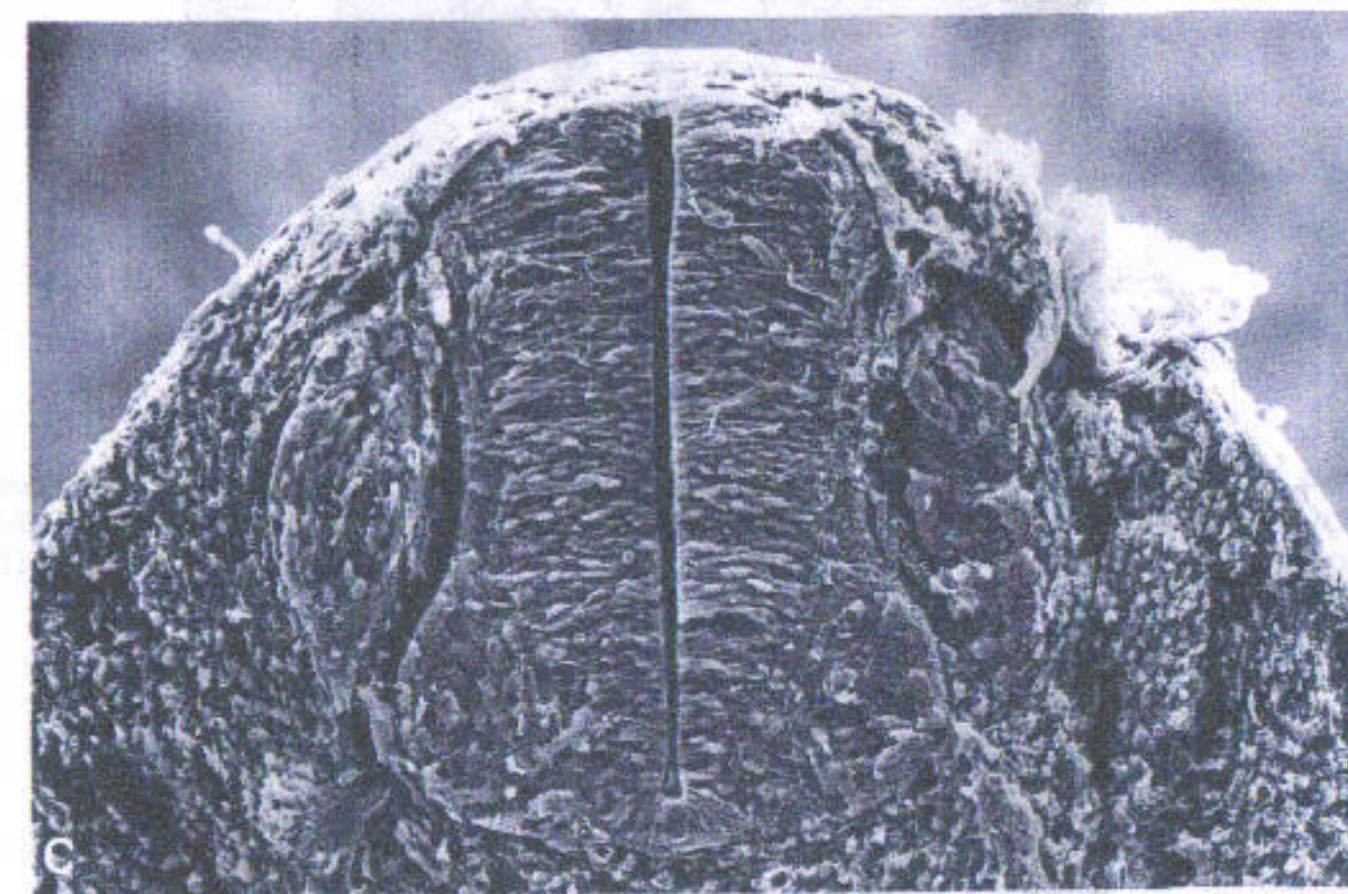
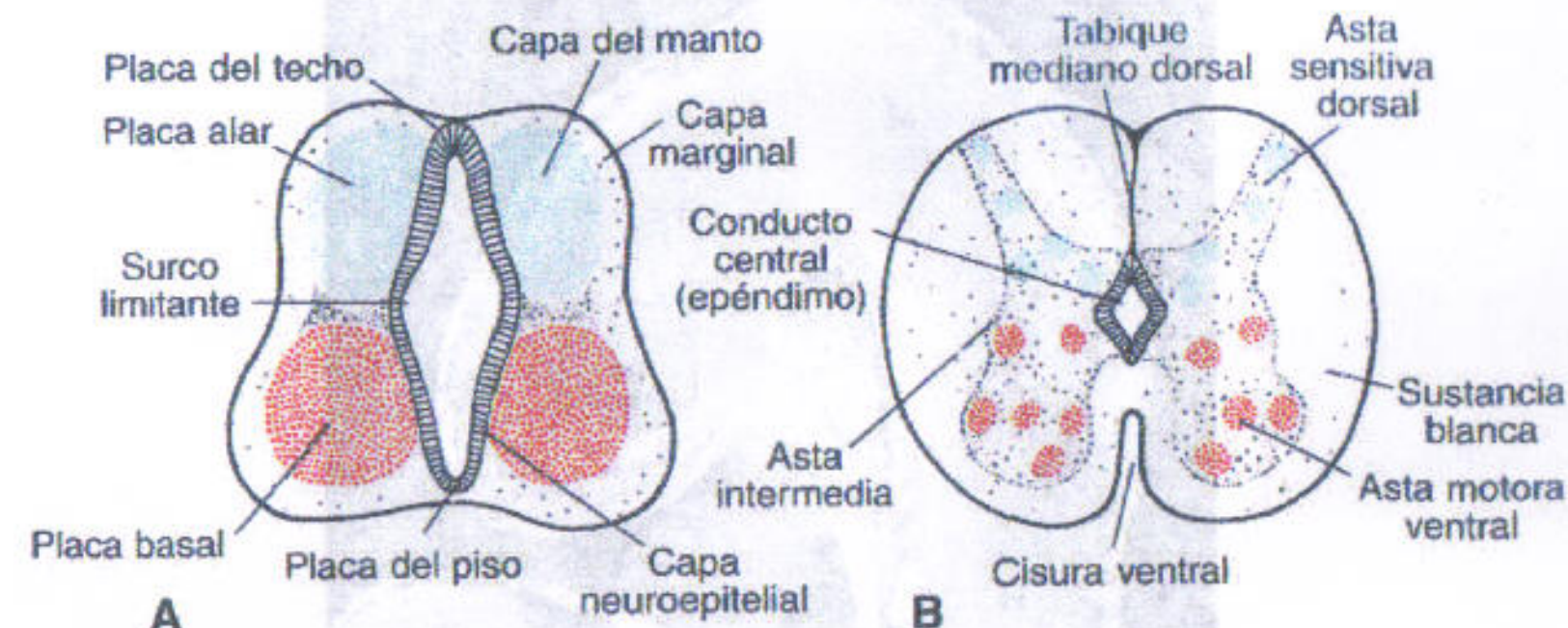


Fig. 19-8. A y B. Dos etapas sucesivas del desarrollo de la médula espinal. Nótese la formación de las astas motoras ventrales (anteriores) y sensitivas dorsales (posteriores), y la columna intermedia. C. Micrografía electrónica de barrido de un corte a través de la médula espinal de un embrión de ratón, que muestra un período similar al de A. SG, ganglio espinal.

manifiestan en la superficie ventral de la médula espinal. En conjunto reciben el nombre de **raíz motora ventral del nervio raquídeo o espinal**, y conducen los impulsos motores de la médula espinal hacia los músculos (fig. 19-10). Los axones de las neuronas del asta sensitiva dorsal (placa alar) se comportan de manera diferente a los de las células del asta ventral. Éstos penetran en la capa marginal de la médula, donde ascienden o descienden a otros niveles para formar **neuronas de asociación**.

Células de la glía

La mayor parte de las células de sostén primitivas, los **glioblastos**, son formados por las células neuroepiteliales cuando ha cesado la producción de neuroblastos. Desde la capa

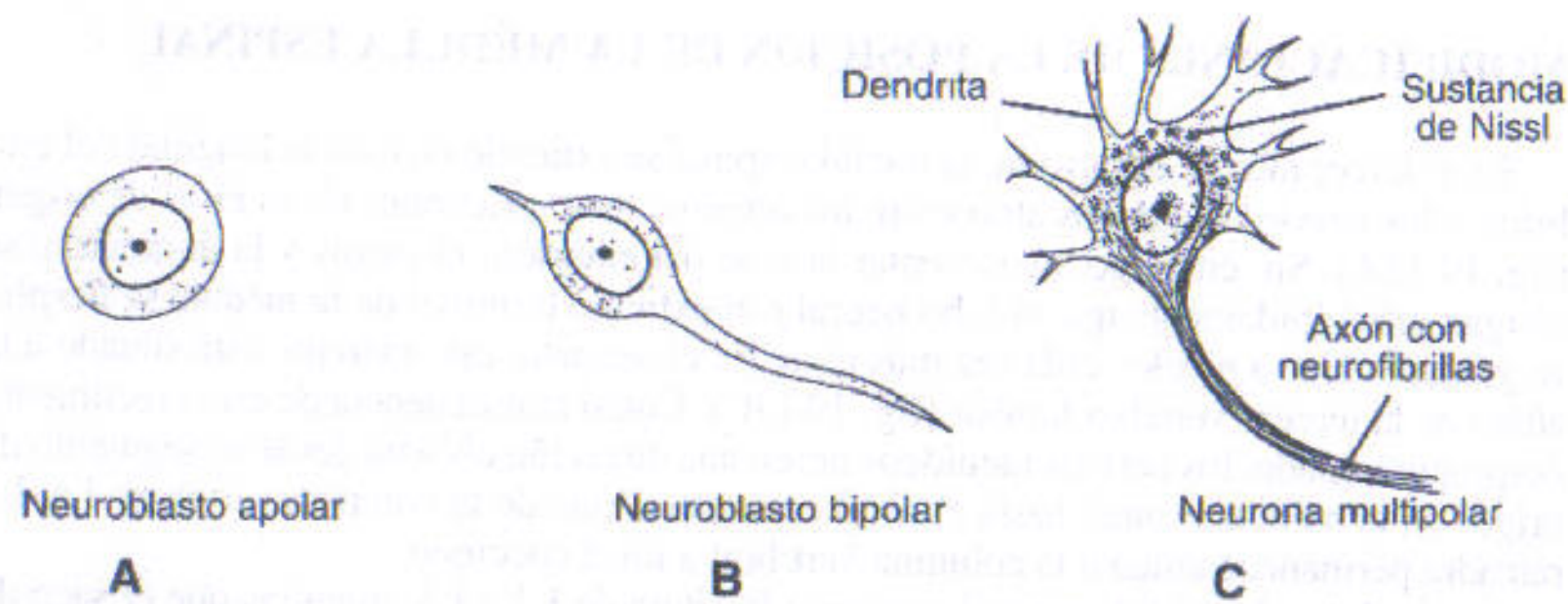


Fig. 19-9. Diversas etapas de desarrollo de un neuroblasto. La neurona es una unidad estructural y funcional, formada por el cuerpo celular y todas sus prolongaciones.

neuroepitelial, los glioblastos emigran hacia la capa del manto y la marginal. En la capa del manto se diferencian en **astrocitos protoplasmáticos** y **astrocitos fibrosos** (fig. 19-11).

Otro tipo de células de sostén que es posible que deriven de los glioblastos es la **célula de oligodendroglia**. Esta célula, que se encuentra principalmente en la capa marginal, forma las vainas de mielina que rodean a los axones ascendentes y descendentes de esta capa.

En la segunda mitad del desarrollo aparece en el sistema nervioso central un tercer tipo de célula de sostén, la **célula de microglia**; este tipo celular tiene alta capacidad fagocítica y deriva del mesénquima (fig. 19-11). Cuando las células neuroepiteliales dejan de producir neuroblastos y glioblastos, se diferencian por último en las células endoteliales que tapizan el conducto central de la médula espinal.

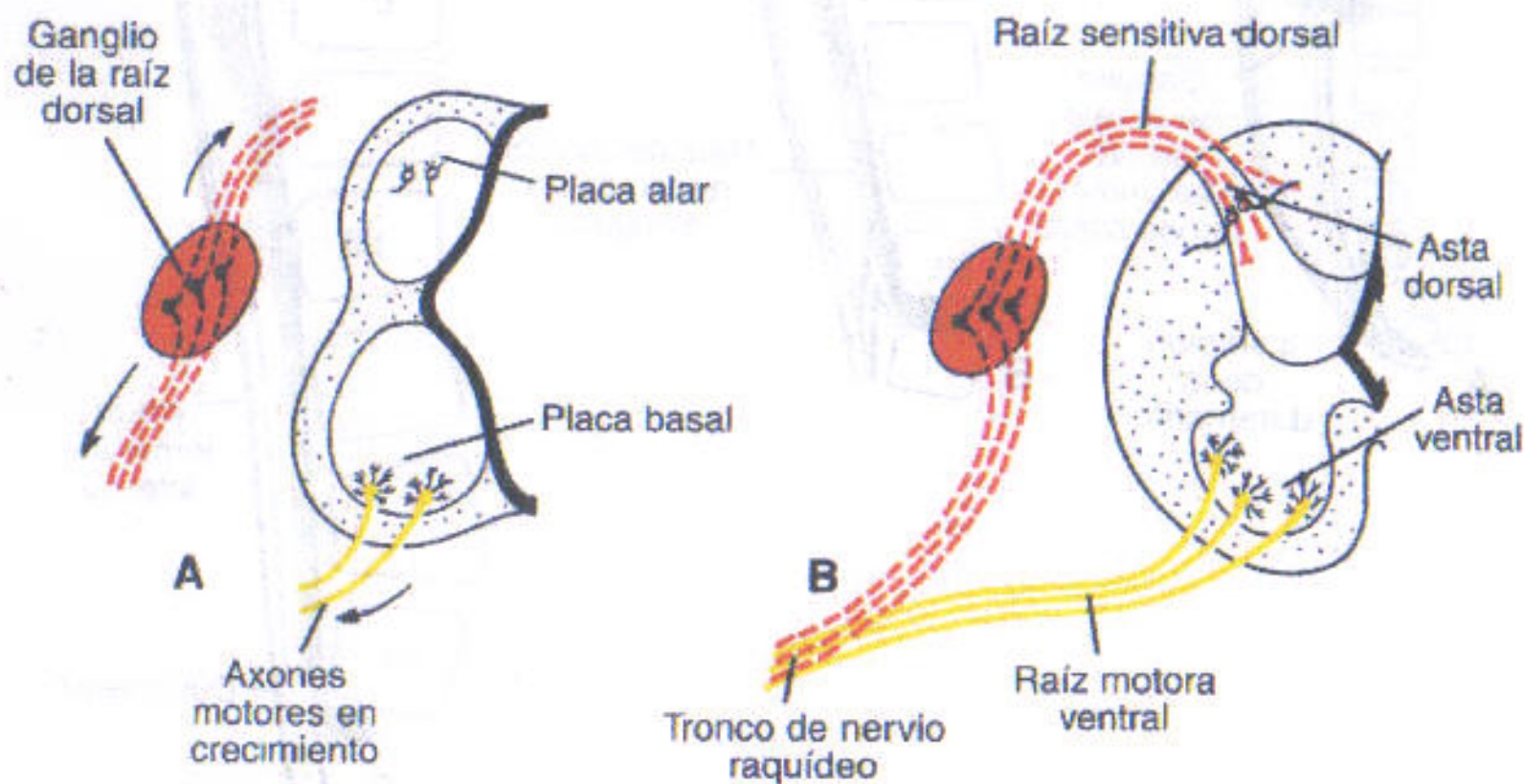


Fig. 19-10. A. Axones motores que salen de las neuronas en la placa basal y las fibras centrífugas y centrípetas en crecimiento de las células nerviosas del ganglio de la raíz dorsal. B. Las fibras nerviosas de las raíces motora ventral y sensitiva dorsal se unen para formar el tronco del nervio espinal o raquídeo.

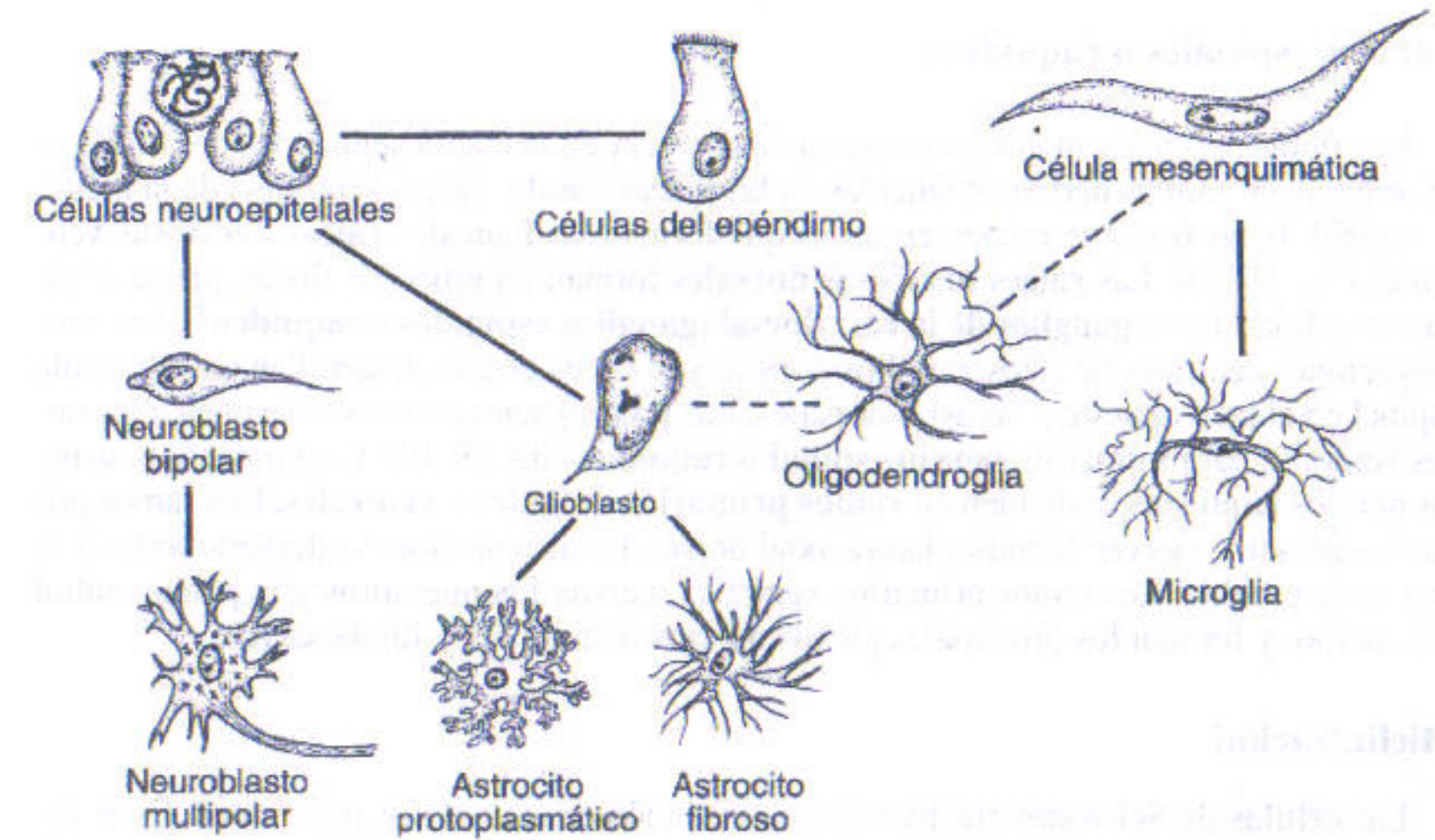


Fig. 19-11. Origen de la neurona y los diferentes tipos de células de la glía. Las células neuroepiteliales originan neuroblastos, astrocitos fibrosos y protoplasmáticos y células endoteliales. La microglia se desarrolla a partir de las células mesenquimáticas. El origen de la oligodendroglia es dudoso.

Células de la cresta neural

Durante la elevación de la placa neural aparece un grupo de células a cada lado de los pliegues neurales (la cresta) (fig. 19-2). Estas células, de origen ectodérmico, se denominan **células de la cresta neural** y forman temporalmente una zona intermedia entre el tubo neural y el ectodermo superficial (fig. 19-2C y E). Esta zona se extiende a lo largo del tubo neural y desde esta región las células de la cresta emigran lateralmente (fig. 19-2D y E). Algunas células originan los **ganglios sensitivos** o **ganglios de la raíz dorsal** de los nervios raquídeos (fig. 19-2).

Durante el desarrollo ulterior, los neuroblastos de los ganglios sensitivos presentan dos prolongaciones (fig. 19-10A). Las prolongaciones centrípetas penetran en la porción dorsal del tubo neural. En la médula espinal terminan en el asta dorsal o ascienden por la capa marginal hasta alguno de los centros cerebrales superiores. En conjunto, estas prolongaciones reciben el nombre de **raíz sensitiva dorsal del nervio raquídeo** (fig. 19-10B). Las prolongaciones centrífugas se unen a las fibras de la raíz motora ventral y de tal modo contribuyen a la formación del tronco del nervio raquídeo o espinal. Eventualmente estas prolongaciones terminan en los órganos receptores sensitivos. En consecuencia, los neuroblastos de los ganglios sensitivos derivados de las células de la cresta neural originan las **neuronas de la raíz dorsal**.

Además de formar los ganglios sensitivos, las células de la cresta neural se diferencian en neuroblastos simpáticos, células de Schwann, células pigmentarias, odontoblastos, meninges y mesénquima de los arcos faríngeos.

Nervios espinales o raquídeos

Las fibras nerviosas motoras comienzan a aparecer en la cuarta semana de desarrollo, y se originan en células nerviosas situadas en las placas basales (astas ventrales) de la médula espinal. Estas fibras se reúnen en haces que forman las llamadas **raíces nerviosas ventrales** (fig. 19-10). Las **raíces nerviosas dorsales** forman un grupo de fibras que se originan en células de los **ganglios de la raíz dorsal** (**ganglios espinales o raquídeos**). Las prolongaciones centrales de estos ganglios constituyen haces que se desarrollan en la médula espinal en el lado opuesto a las astas dorsales. Las prolongaciones distales se unen a las raíces ventrales para formar un **nervio espinal o raquídeo** (fig. 19-10). Casi inmediatamente los nervios raquídeos se dividen en **ramos primarios dorsales y ventrales**. Los ramos primarios dorsales inervan la musculatura axial dorsal, las articulaciones intervertebrales y la piel de la espalda. Los ramos primarios ventrales inervan los miembros y la pared ventral del cuerpo, y forman los principales plexos nerviosos (braquial y lumbosacro).

Mielinización

Las **células de Schwann** efectúan la mielinización de los nervios periféricos. Estas células se originan en la cresta neural, emigran hacia la periferia y se disponen alrededor de los axones formando la **vaina de Schwann o neurilema** (fig. 19-12). A partir del cuarto mes de vida intrauterina, muchas fibras nerviosas adquieren un aspecto blanquecino como consecuencia del depósito de **mielina**, sustancia producida por el enrollamiento repetido de la membrana de la célula de Schwann alrededor del axón (fig. 19-12C).

La vaina de mielina que rodea a las fibras nerviosas de la médula espinal tiene un origen por completo diferente: las **células de oligodendroglia** (fig. 19-12B y C). Aun cuando la mielinización de las fibras nerviosas de la médula espinal comienza, aproximadamente, en el cuarto mes de la vida intrauterina, algunas fibras motoras que descienden de los centros cerebrales superiores a la médula espinal no se mielinizan hasta el primer año de la vida posnatal. Los tractos del sistema nervioso se mielinizan más alrededor de la época en que comienza su función.

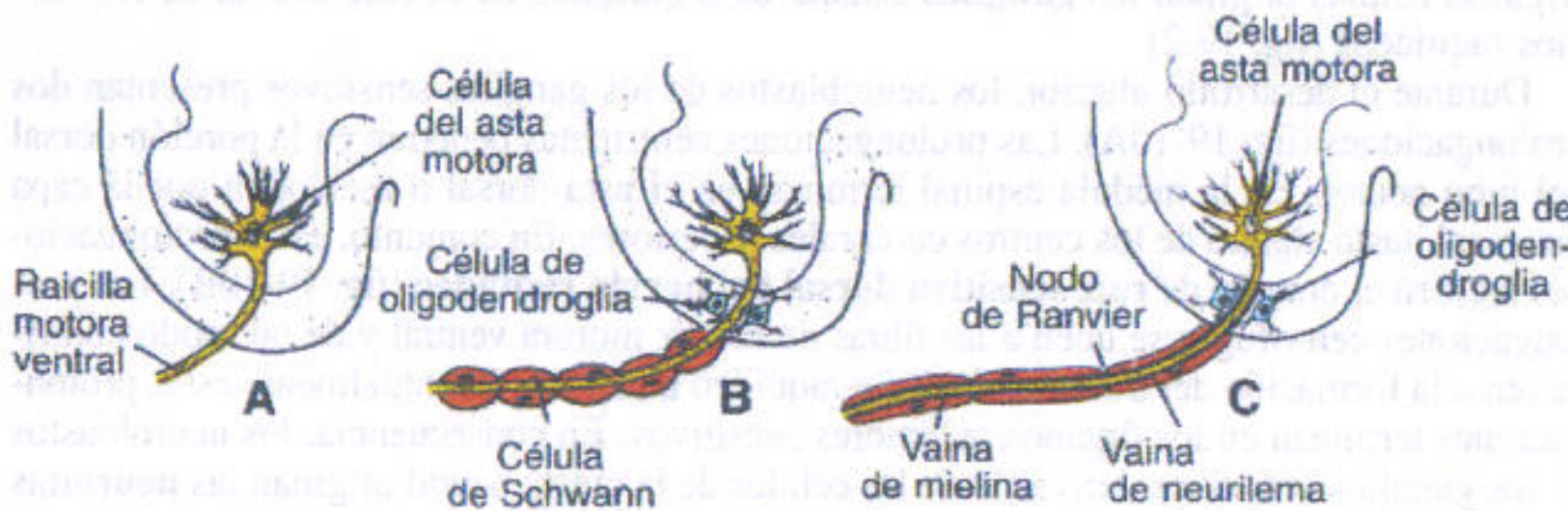


Fig. 19-12. A. Célula del asta anterior o motora con radícula sin revestimiento. B. En la médula espinal, las células de la oligodendroglia se acercan a la raicilla ventral; por fuera de la médula espinal las células de Schwann comienzan a rodear a la raicilla. C. En la médula espinal, la vaina de mielina es formada por las células de oligodendroglia, fuera de la médula espinal, por células de Schwann.

MODIFICACIONES DE LA POSICIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL

En el tercer mes de desarrollo, la médula espinal se extiende en toda la longitud del embrión y los nervios raquídeos atraviesan los agujeros intervertebrales en su nivel de origen (fig. 19-13A). Sin embargo, al aumentar la edad del embrión, el raquis y la duramadre se alargan más rápidamente que el tubo neural y el extremo terminal de la médula se desplaza gradualmente a niveles cada vez más altos. En el neonato, este extremo está situado a la altura de la tercera vértebra lumbar (fig. 19-13C). Como consecuencia de este crecimiento desproporcionado, los nervios raquídeos tienen una dirección oblicua desde su segmento de origen en la médula espinal hasta el nivel correspondiente de la columna vertebral. La duramadre permanece unida a la columna vertebral a nivel coccígeo.

En el adulto, la médula espinal termina a la altura de L2 a L3, mientras que el saco de duramadre y el espacio subaracnoideo se extienden hasta S2. Por debajo de L2 a L3, una prolongación filiforme de la piamadre forma el **filum terminale**, que señala el camino de retroceso de la médula espinal. Este **filum** está unido al periostio de la primera vértebra coccígea. Las fibras nerviosas que se encuentran por debajo del extremo terminal de la médula forman la **cola de caballo (cauda equina)**. Cuando se extrae líquido cefalorraquídeo por medio de una **punción lumbar** la aguja se introduce a nivel lumbar bajo, evitando el extremo inferior de la médula espinal.

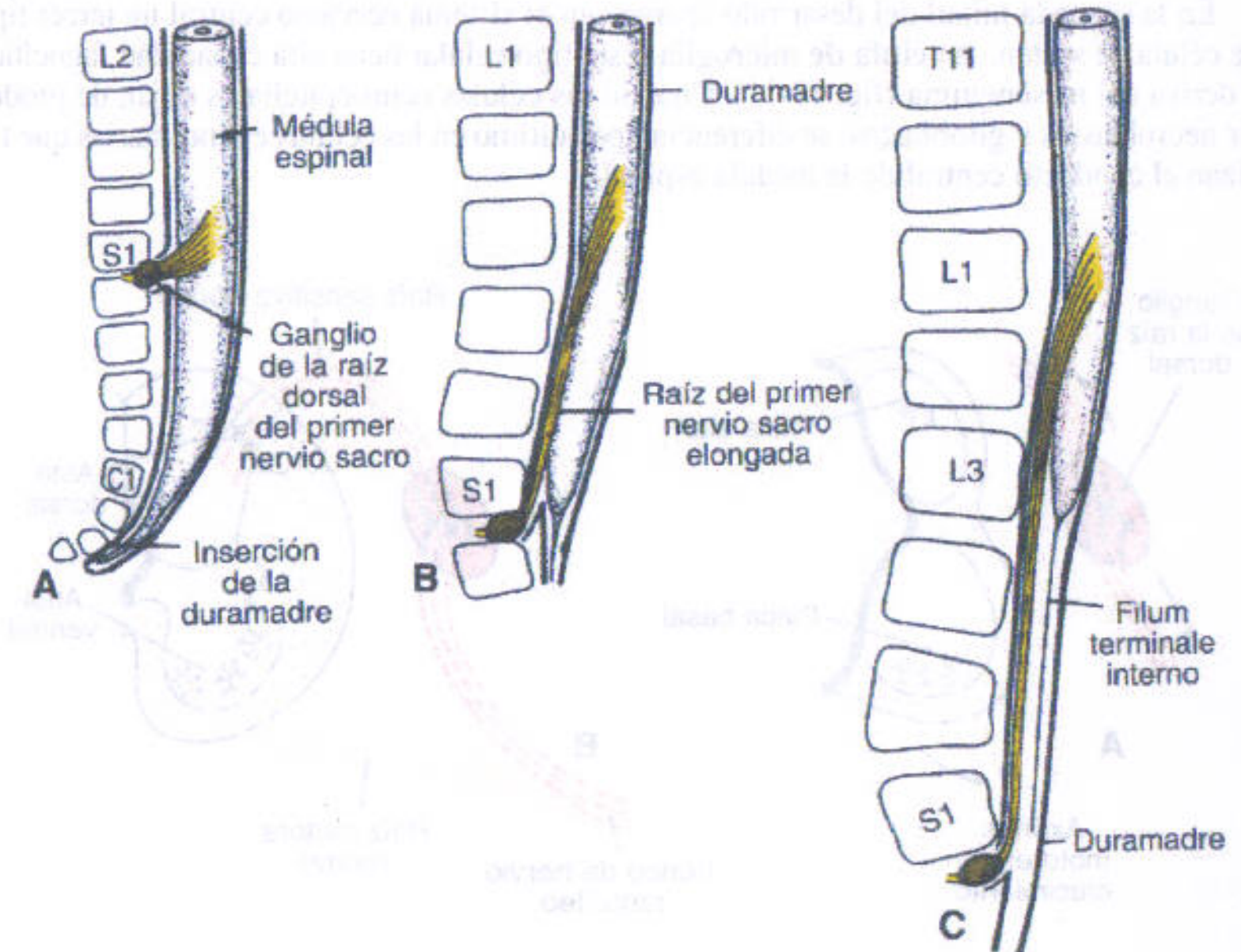


Fig. 19-13. Extremo terminal de la médula espinal en relación con la columna vertebral en diversas etapas del desarrollo. A. Al tercer mes, aproximadamente. B. Al final del quinto mes. C. En el neonato.

REGULACIÓN MOLECULAR DEL DESARROLLO DE LA MÉDULA ESPINAL

En la región de la médula espinal en el período de placa neural, toda la placa neural expresa los factores de transcripción *PAX3*, *PAX7*, *MSX1* y *MSX2*, los cuales contienen homeodominios. Este patrón de expresión es alterado por *sonic hedgehog* (*SHH*) expresado en la notocorda y las **proteínas morfogenéticas del hueso 4 y 7** (*BMP4* y *BMP7*) expresadas en el ectodermo no neural en el borde de la placa neural (fig. 19-14A). La señal de *SHH* reprime la expresión de *PAX3* y *PAX7*, *MSX1* y *MSX2*. Debido a esto, *SHH* produce un efecto **ventralizante** sobre una región del tubo neural. Esta región ventral luego adquiere la capacidad para formar una **placa del piso**, que también expresa *SHH*, y **neuronas motoras** en la **placa basal**. La expresión de *BMP4* y *BMP7* mantienen y regulan en más a *PAX3* y *PAX7* en la mitad dorsal del tubo neural, donde se formará la placa alar (fig. 19-14B). Estos dos genes son requeridos para la formación de las células de la cresta neural en los extremos de los pliegues neurales, pero sus funciones no son claras, así como tampoco lo son la de los genes *MSX*, en la diferenciación de neuronas sensitivas e interneuronas. Sin embargo, su expresión a lo largo de toda la placa neural en estadios tempranos es esencial para la formación de tipos celulares ventrales, a pesar de que, en realidad, su expresión es excluida de las regiones ventrales por *SHH* en estadios tardíos. De este modo ellos le otorgan a los tipos celulares ventrales competencia para responder apropiadamente a *SHH* y a otras señales ventralizantes. No obstante, otro gen *PAX*, *PAX6*, es expresado a lo largo de

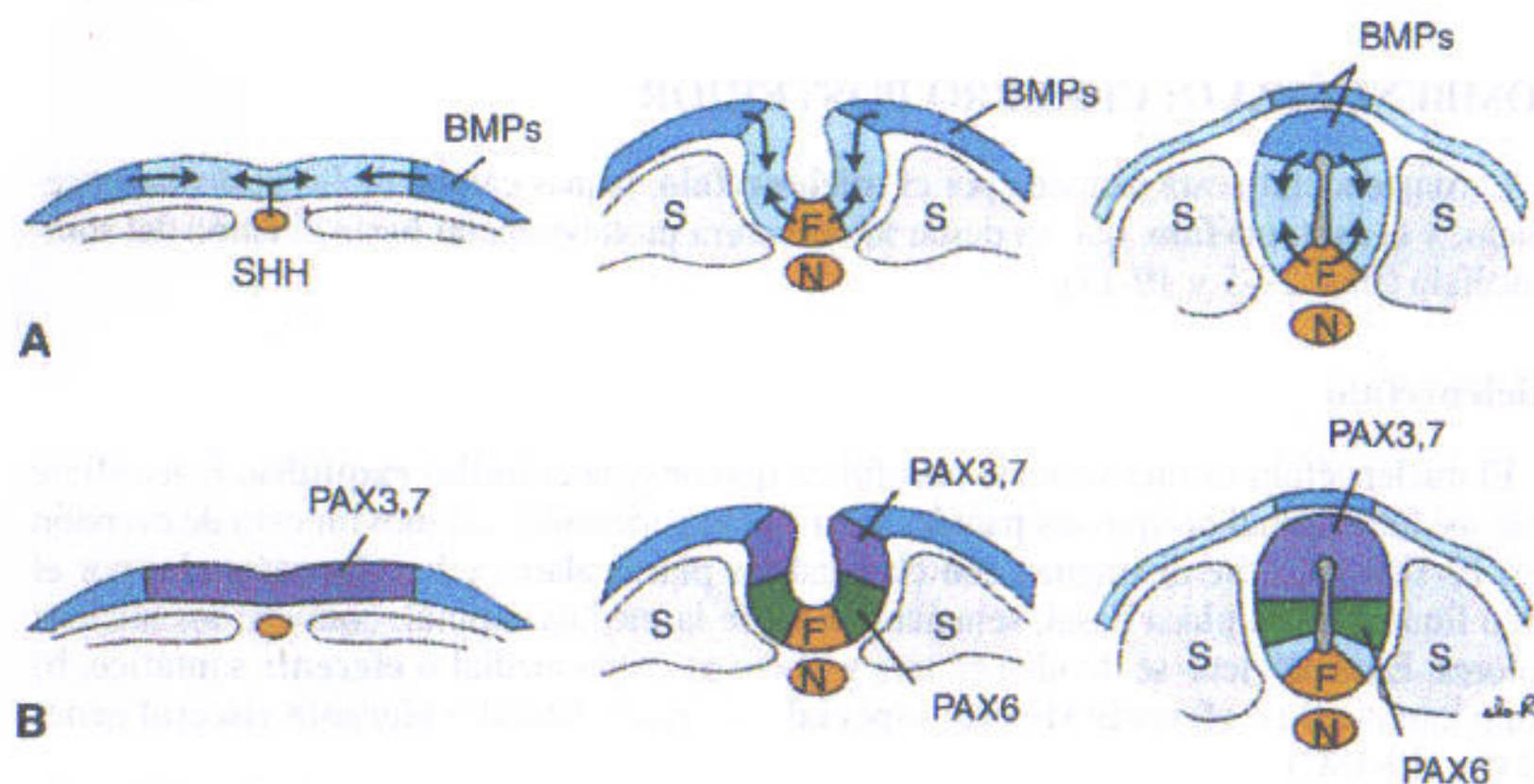


Fig. 19-14. Regulación molecular del desarrollo de la médula espinal. A. *Sonic hedgehog* (*SHH*), secretado por la notocorda, ventraliza el tubo neural e induce a la región de la placa del piso (F) que también expresa este gen. Las proteínas morfogenéticas del hueso 4 y 7 son secretadas por ectodermo no neural y contribuyen a la diferenciación de las placas del techo y alar. B. En un principio, *PAX3* y 7 y *MSX1* y 2 son expresados uniformemente en toda la placa neural. *SHH* reprime la expresión de estos genes en la mitad ventral del tubo neural que se transformará en placas del piso y basal. Simultáneamente, *BMPs* regulan en más y mantienen la expresión de *PAX3* y 7 en la mitad dorsal del tubo neural para luego formar las placas del techo y alar. *PAX6* comienza a expresarse a través del ectodermo neural cuando los pliegues neurales comienzan a elevarse y cerrarse. El papel preciso de los genes *PAX* y *MSX* en la diferenciación de estas regiones no ha sido determinado.

los pliegues neurales que se están elevando, excepto en la línea media, y su patrón se mantiene después del cierre del pliegue. A pesar de esto, el papel de este gen no ha sido determinado (fig. 19-14B).

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Defectos del tubo neural

La mayor parte de los defectos de la médula espinal son consecuencia del cierre anormal de los pliegues neurales, en el curso de la tercera y cuarta semanas del desarrollo. Las anomalías resultantes se denominan **defectos del tubo neural** y pueden afectar también las meninges, las vértebras, los músculos y la piel.

La **espina bífida** es una separación o división de los arcos vertebrales, y puede comprender el tejido nervioso subyacente o no. La frecuencia de defectos graves del tubo neural es de uno por cada 1.000 nacimientos, aproximadamente, aunque varía en diferentes poblaciones.

En la **espina bífida oculta** el defecto de los arcos vertebrales está cubierto por piel y por lo general no comprende el tejido nervioso subyacente (fig. 19-15A). Se observa en la región lumbosacra (L4 a S1) y por lo general el sitio está indicado por un penacho de pelo que cubre la región afectada. El defecto se debe a la falta de fusión de los arcos vertebrales y se encuentra en un 10%, aproximadamente, de personas normales en otros aspectos.

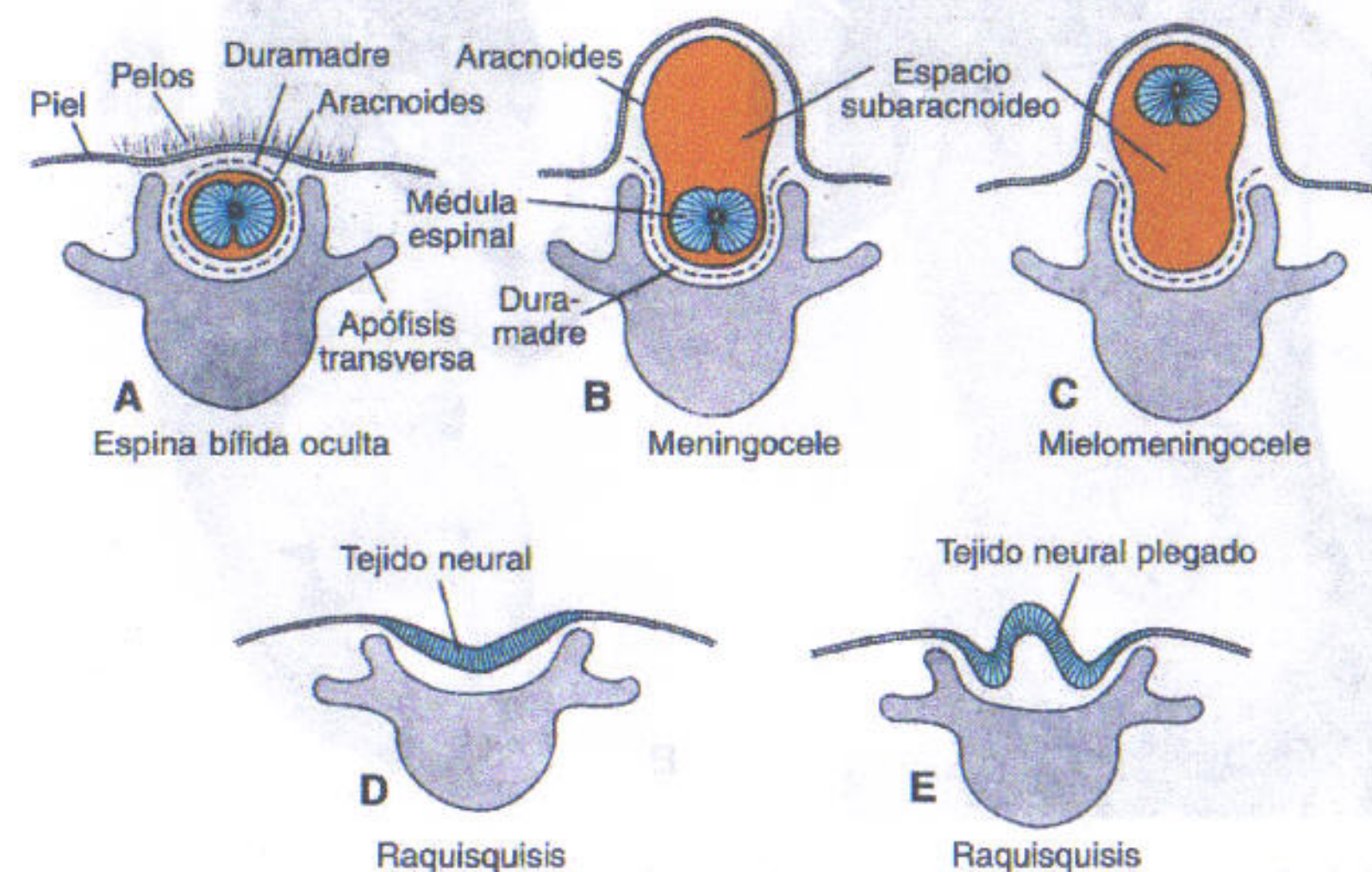


Fig. 19-15. Diferentes tipos de espina bífida.

La **espina bífida quística** representa un defecto del tubo neural grave y en éste el tejido nervioso o las meninges, o ambos, hacen protrusión a través de un defecto de los arcos vertebrales y de la piel para formar un saco semejante a un quiste (fig. 19-15). La mayoría de estos defectos se localizan en la región lumbosacra y provocan déficit neurológicos, aunque por lo común no están acompañados por retardo mental. En algunos casos, solamente las meninges llenas de líquido sobresalen a través del defecto (espina bífida con **meningocele**) (fig. 19-15B); en otros hay tejido nervioso incluido en el saco (espina bífida con **mielomeningocele**) (figs. 19-15C y 19-16A). En ocasiones los pliegues neurales no se elevan y persisten en la forma de una masa aplanada de tejido nervioso (espina bífida con **mielosquisis** o **raquisquisis**) (figs. 19-15D y E y 19-16B). La hidrocefalia se desarrolla en prácticamente cada uno de los casos de espina bífida quística porque la médula espinal está anclada en la columna vertebral. Como la columna vertebral aumenta su longitud, al estar anclada arrastra al cerebelo dentro del agujero magno, obstruyendo el flujo de líquido cefalorraquídeo.

Es posible diagnosticar la espina bífida quística antes del nacimiento por medio de ecografía y por la determinación de los niveles de α -fetoproteína (AFP) en el suero materno y en el líquido amniótico. Hacia la duodécima semana de la gestación ya pueden verse las vértebras y en estas circunstancias es posible detectar defectos del cierre de los arcos vertebrales. Un nuevo tratamiento para los defectos es efectuar una cirugía dentro del útero a las 28 semanas de gestación, aproximadamente. Se expone al feto mediante

una cesárea, se repara el defecto, y luego se lo vuelve a colocar en el útero. Los resultados preliminares indican que este procedimiento reduce la incidencia de hidrocefalia, mejora el control intestinal y de la vejiga y además incrementa el desarrollo motor de los miembros inferiores.

La hipertermia, el ácido valproico y la hipervitaminosis A son factores que producen defectos del tubo neural, lo mismo que una gran cantidad de otros agentes teratogénicos. El origen de la mayoría de los defectos del tubo neural es multifactorial y la posibilidad de tener un bebé con este defecto aumenta considerablemente cuando ya se ha tenido un niño afectado. Hay pruebas recientes que indican que el **ácido fólico (folato)** reduce la incidencia de defectos del tubo neural tanto como un 70% si se toman diariamente 400 μ g comenzando dos meses previos a la concepción y continuando a lo largo de toda la gestación.

Encéfalo

A cada lado de la línea media en el rombencéfalo y el mesencéfalo aparecen bien definidas las **placas basales** y **alares**, que representan áreas motoras y sensoriales, respectivamente. Pero, en el prosencéfalo las placas alares están acentuadas y las placas basales han experimentado regresión.

ROMBENCÉFALO: CEREBRO POSTERIOR

El rombencéfalo está formado por el **mielencéfalo**, la más caudal de las vesículas encefálicas, y el **metencéfalo**, que va desde la curvatura protuberancial hasta el istmo del rombencéfalo (figs. 19-5 y 19-17).

Mielencéfalo

El mielencéfalo es una vesícula encefálica que origina el **bulbo raquídeo**. Éste difiere de la médula espinal porque sus paredes laterales experimentan un movimiento de eversión (fig. 19-18B y C). Se distinguen con claridad las placas alares y basales separadas por el surco limitante. La placa basal, semejante a la de la médula espinal, contiene los núcleos motores. Estos núcleos se dividen en tres grupos: a) grupo medial o **eferente somático**, b) grupo intermedio o **eferente visceral especial** y c) grupo lateral o **eferente visceral general** (fig. 19-18C).

El primer grupo contiene las neuronas motoras que forman la **continuación cefálica de las células del asta anterior**. Dado que este grupo eferente somático continúa en dirección rostral hacia el mesencéfalo, se lo denomina **columna motora eferente somática**. En el mielencéfalo representa a las neuronas del **nervio hipogloso** que se distribuyen en los músculos de la lengua. En el metencéfalo y el mesencéfalo la columna está representada por las neuronas de los nervios **abducens** o **motor ocular externo** (fig. 19-19), **patético** o **trocLEAR** y **oculomotor** o **motor ocular común** (véase fig. 19-23), respectivamente. Estos nervios se distribuyen en los músculos del ojo.

El grupo **eferente visceral especial** se extiende hasta el metencéfalo y forma la **columna motora eferente visceral especial**. Sus neuronas motoras se distribuyen en los múscu-

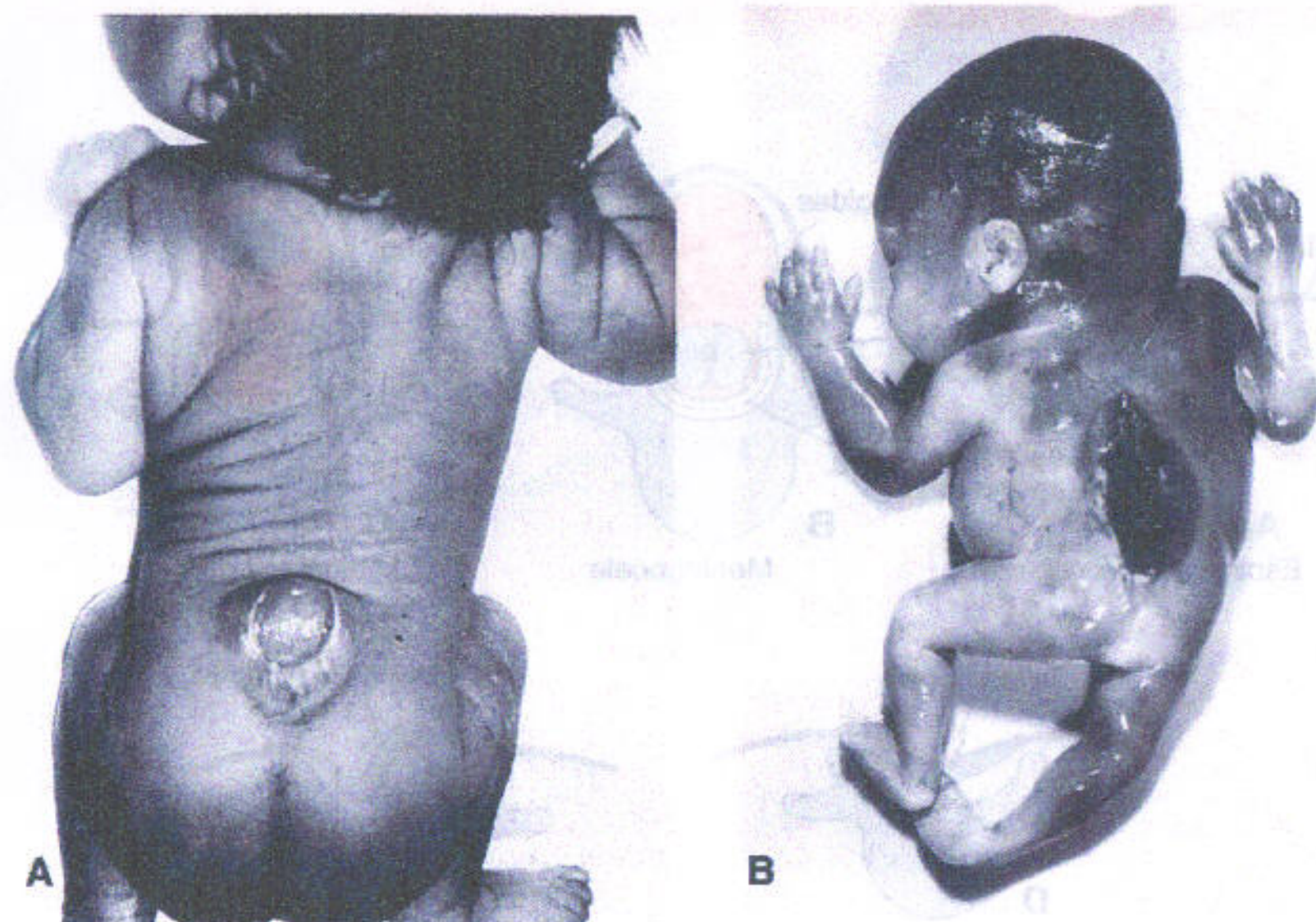


Fig 19-16. Región lumbosacra de pacientes con defectos del tubo neural. A. Paciente con un mielomeningocele voluminoso. B. Paciente con un defecto grave en el cual los pliegues neurales no se han elevado en las regiones torácica inferior y lumbosacra, lo que produjo raquisquisis

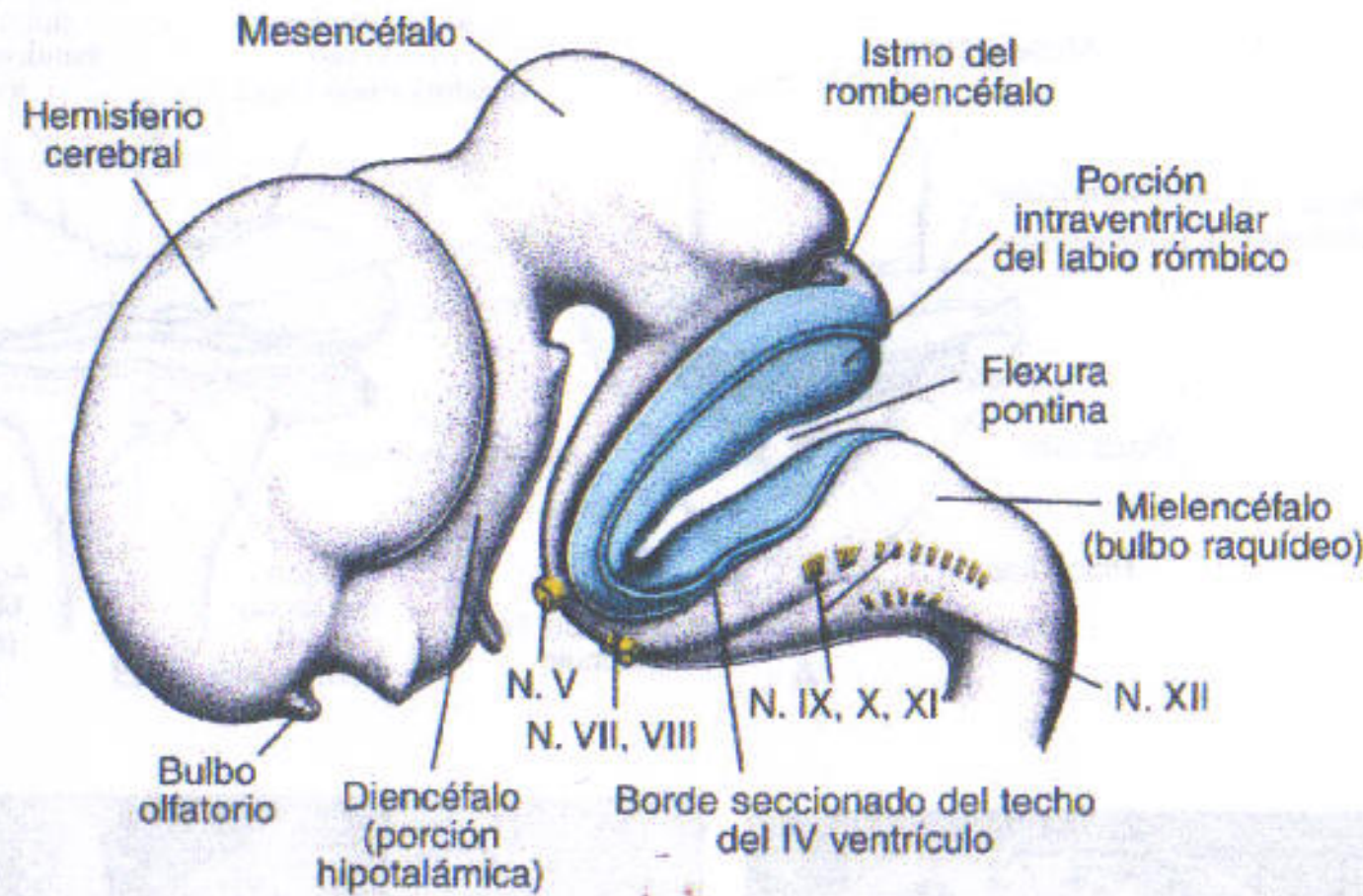


Fig. 19-17. Vista lateral de las vesículas encefálicas de un embrión de 8 semanas (longitud vértice-nalga 27 mm, aproximadamente). Se ha extirpado la placa del techo del rombencéfalo para mostrar la porción intraventricular del labio rúbico. Adviértase el origen de los nervios craneanos.

los estriados de los arcos faríngeos. En el mielencéfalo la columna está representada por las neuronas de los nervios **espinal accesorio, vago y glossofaríngeo**.

El grupo **eferente visceral general** contiene las neuronas motoras, que se distribuyen en los **músculos lisos** del aparato respiratorio, tracto intestinal y corazón.

La placa alar incluye tres grupos de **núcleos sensitivos de relevo** (véase fig. 19-18C). El más lateral de ellos, el grupo **aferente somático** (sensitivo), recibe impulsos del oído y la superficie de la cabeza por medio de los **nervios vestibulococlear (estatoacústico) y trigémino**. El grupo intermedio, **aferente visceral especial**, recibe impulsos de los botones gustativos de la lengua y del paladar, bucofaringe y epiglotis. El grupo medial, o **aferente visceral general**, recibe información interoceptiva del aparato gastrointestinal y del corazón.

La placa del techo del mielencéfalo consiste en una capa única de células endimarias cubierta por mesénquima vascularizado, la **piamadre** (figs. 19-5 y 19-18B). Con la unión de ambas se forma la **tela coroidea**. Debido a la activa proliferación del mesénquima vascularizado, un cierto número de invaginaciones sacciformes se introducen en la cavidad ventricular subyacente (figs. 19-18C y 19-20D). Estas invaginaciones a manera de penacho forman el **plexo coroideo**, que elabora el líquido cefalorraquídeo.

Metencéfalo

De manera similar al mielencéfalo, el metencéfalo está constituido por placas basales y alares (fig. 19-19). Se forman dos nuevos componentes: a) el **cerebelo**, que actúa como centro de coordinación para la postura y el movimiento (fig. 19-20), y b) la **protuberancia**, que sirve de vía para las fibras nerviosas, entre la médula espinal y las cortezas cerebral y cerebelosa.

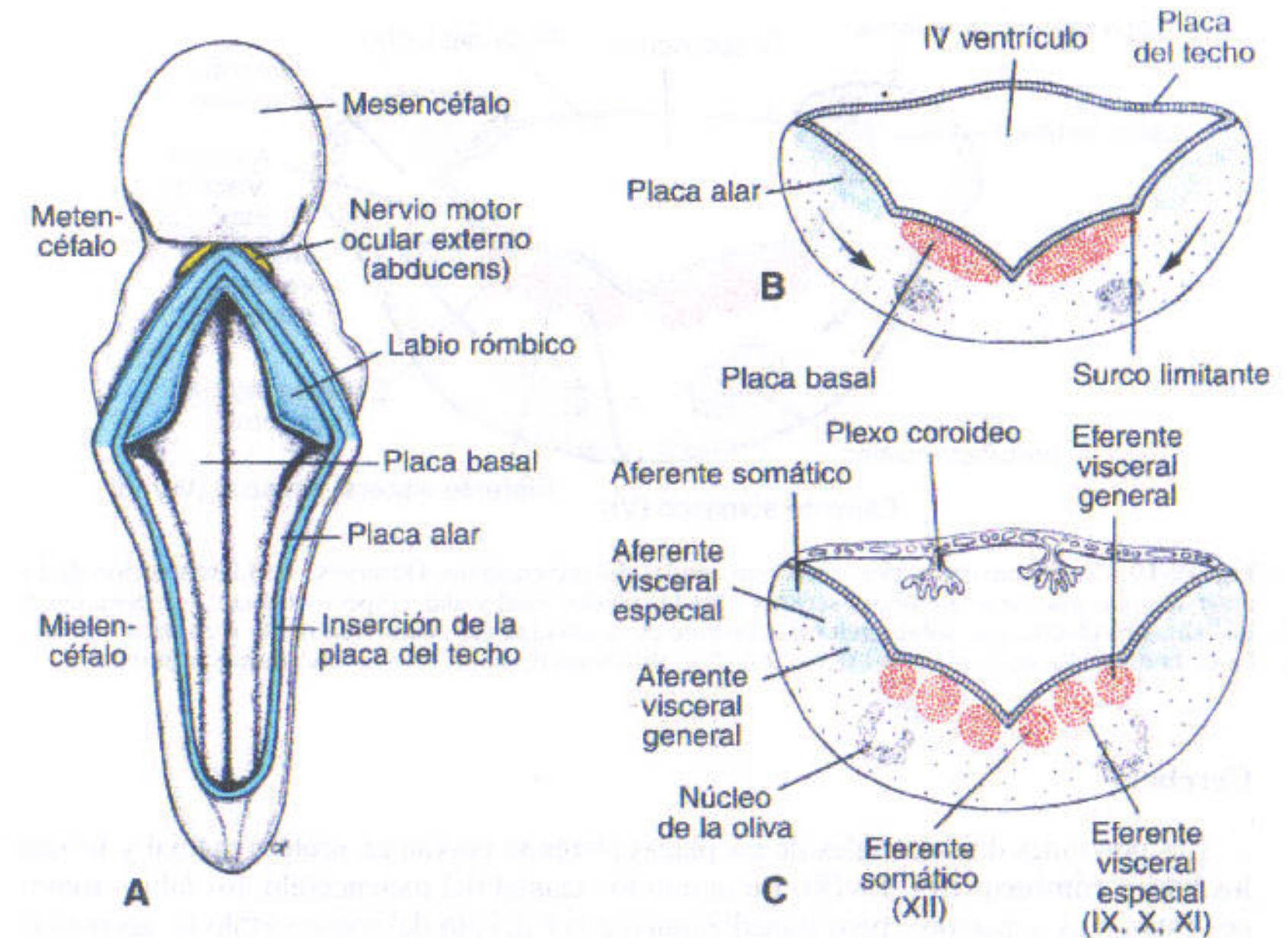


Fig. 19-18. A. Vista dorsal del piso del cuarto ventrículo en un embrión de 6 semanas, después de quitar la placa del techo. Nótese las placas alar y basal en el mielencéfalo. Se aprecia el labio rúbico en el metencéfalo. B y C. Situación y diferenciación de las placas basal y alar del mielencéfalo en diferentes etapas de desarrollo. Obsérvese la formación de los grupos nucleares en las placas basal y alar. Las flechas indican el camino que siguen las células de la placa alar hasta el complejo nuclear de la oliva. El plexo coroideo produce el líquido cefalorraquídeo.

Cada placa basal del metencéfalo (fig. 19-19) contiene tres grupos de neuronas motoras: a) el grupo **eferente somático medial**, que da origen al núcleo del **nervio abducens**; b) el grupo **eferente visceral especial**, que contiene los núcleos de los nervios **trigémino y facial**, que inervan los músculos del primero y el segundo arcos faríngeos, y c) el grupo **eferente visceral general**, cuyos axones se distribuyen en las glándulas submaxilares y sublinguales.

La capa marginal de las placas basales del metencéfalo se expande considerablemente ya que sirve de puente para las fibras nerviosas que conectan la corteza cerebral y la cerebelosa con la médula espinal. En consecuencia, esta porción del metencéfalo se denomina **puente o protuberancia**. Además de fibras nerviosas, la protuberancia posee los **núcleos pontinos o protuberanciales** que se originan en las placas alares del metencéfalo y el mielencéfalo (flechas, fig. 19-19).

Las placas alares del metencéfalo poseen tres grupos de núcleos sensitivos: a) grupo **aferente somático lateral**, que contiene neuronas del **nervio trigémino** y una pequeña porción del **complejo vestibulococlear**; b) grupo **aferente visceral especial**, y c) grupo **aferente visceral general** (fig. 19-19).

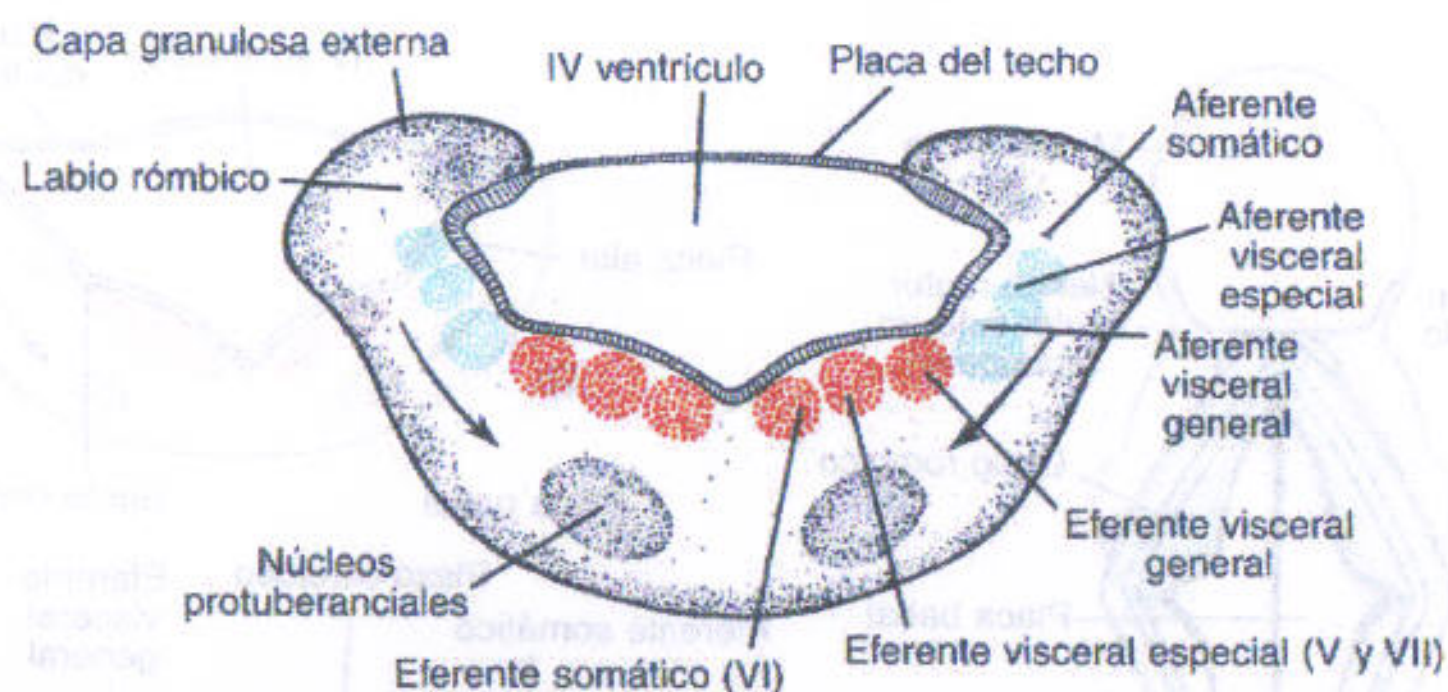


Fig. 19-19. Corte transversal por la porción caudal del metencéfalo. Obsérvese la diferenciación de las diversas áreas nucleares motoras y sensitivas en las placas basal y alar, respectivamente, y la posición de los labios rómicos, que sobresalen parcialmente en la cavidad del cuarto ventrículo y en parte por arriba de la inserción de la placa del techo. *Flechas*, dirección de migración de los núcleos pontinos

Cerebelo

Las porciones dorsolaterales de las placas alares se curvan en sentido medial y forman los **labios rómicos** (fig. 19-18). En la porción caudal del metencéfalo, los labios rómicos están muy separados, pero inmediatamente por debajo del mesencéfalo se acercan en la línea media (fig. 19-20). Como consecuencia de la profundización del pliegue protuberancial, los labios rómicos quedan comprimidos en dirección cefalocaudal y forman la **placa cerebelosa** (fig. 19-20). En el embrión de 12 semanas esta placa presenta una pequeña porción en la línea media, el **vermis**, y dos porciones laterales, los **hemisferios**. Poco después, una cisura transversal separa el **nódulo** del vermis, y el **flóculo** lateral de los hemisferios (fig. 19-20B). Desde el punto de vista filogenético este lóbulo **floculonodular** es la parte más primitiva del cerebelo.

En una etapa inicial la **placa cerebelosa** está compuesta por las capas neuroepitelial, del manto y marginal (fig. 19-21A). Durante el desarrollo ulterior algunas células formadas por el neuroepitelio emigran hacia la superficie del cerebelo y forman la **capa granulosa externa**. Estas células conservan su capacidad de dividirse y forman una zona de proliferación en la superficie del cerebelo (fig. 19-21B y C).

En el sexto mes del desarrollo la capa granulosa externa comienza a producir diversos tipos celulares, que emigran hacia las células de Purkinje en proceso de diferenciación (fig. 19-22) y dan origen a las **células granulosas**. Las **células en cesta** y las **células estrelladas** provienen de células que proliferan en la sustancia blanca del cerebelo. La corteza del cerebelo, que consiste en células de Purkinje, neuronas de Golgi tipo II y neuronas producidas por la capa granulosa externa, alcanzan sus dimensiones definitivas después del nacimiento (fig. 19-22B). Los núcleos cerebelosos profundos, como el **núcleo dentado**, llegan a su situación definitiva antes del nacimiento (fig. 19-21D).

MESENCÉFALO: CEREBRO MEDIO

En el mesencéfalo (fig. 19-23) cada placa basal posee dos grupos de núcleos motores: a) un grupo medial, **eferente somático**, representado por los **nervios oculomotor (motor**

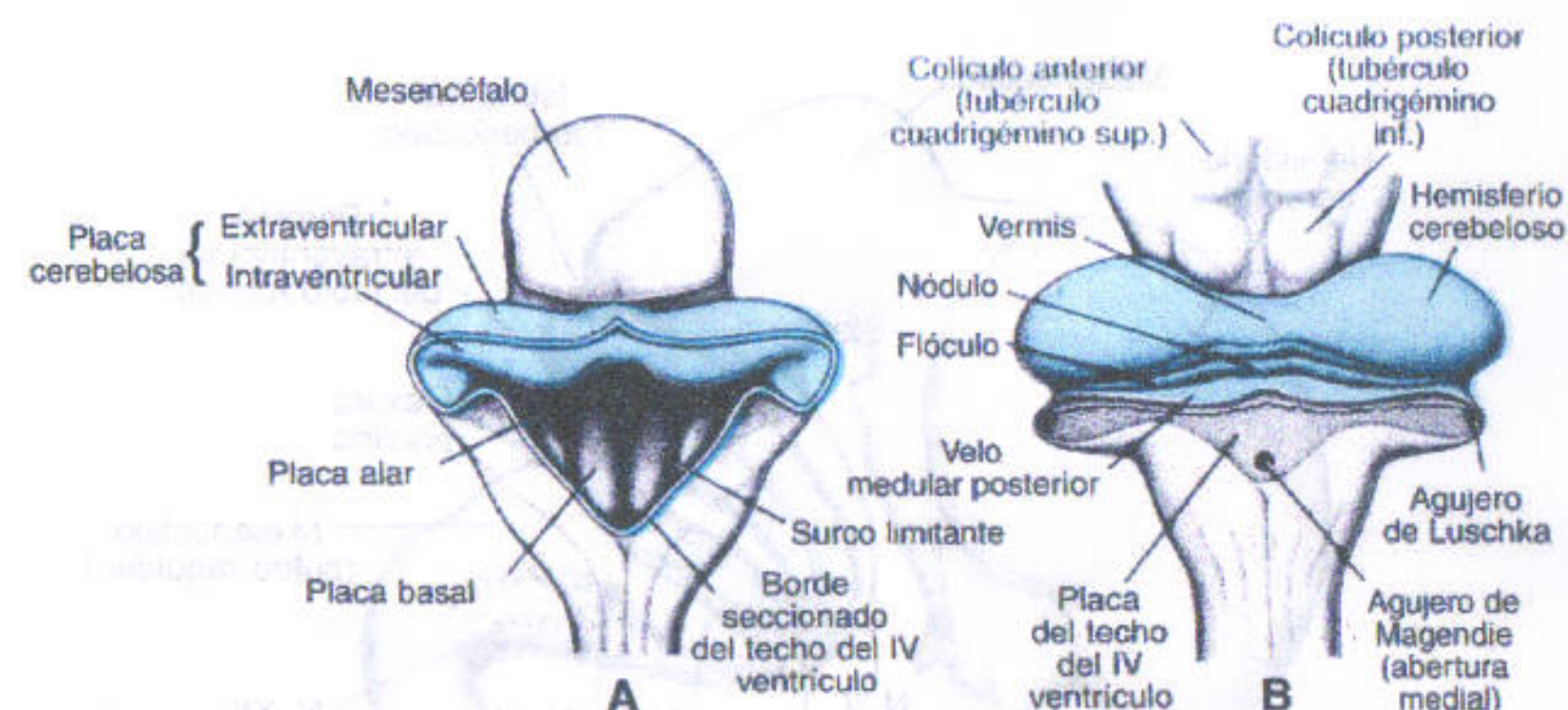


Fig. 19-20. A. Vista dorsal del mesencéfalo y el rombencéfalo en un embrión de 8 semanas de edad. Se ha quitado el techo del cuarto ventrículo, lo que permite ver el piso de esta cavidad. B. Vista similar en un embrión de 4 meses. Obsérvese la fisura coroidea y los orificios lateral y medial en el techo del cuarto ventrículo. C. Micrografía electrónica de barrido de un embrión de ratón en período algo anterior al de A, que muestra el primordio cerebeloso (*flecha*) que se extiende hasta el cuarto ventrículo (V). M, mesencéfalo. D. Vista con mayor aumento de la región cerebelosa de C. Plexo coroideo (*flecha*) en el techo del cuarto ventrículo (V).

ocular común) y **trocLEAR (patético)**, que inervan a los músculos del ojo, y b) un pequeño grupo **eferente visceral general**, representado por el **núcleo de Edinger-Westphal**, que inerva al **músculo esfínter de la pupila** (fig. 19-23B). La capa marginal de cada placa basal aumenta de tamaño y forma el **pie de los pedúnculos cerebrales**. Los pedúnculos sirven de vía para las fibras nerviosas que descienden desde la corteza cerebral hacia los centros inferiores de la protuberancia y la médula espinal. Las placas alares del mesencéfalo aparecen en un principio en forma de dos elevaciones longitudinales separadas por una depresión poco profunda en la línea media (fig. 19-23). Al continuar el desarrollo aparece un surco transversal que divide a cada elevación longitudinal en un **colículo anterior** (superior) (**tubérculo cuadrigémino superior**) y otro **posterior** (inferior) (**tubérculo cuadrigémino inferior**) (fig. 19-23B). Los colículos posteriores funcionan como centros sinápticos

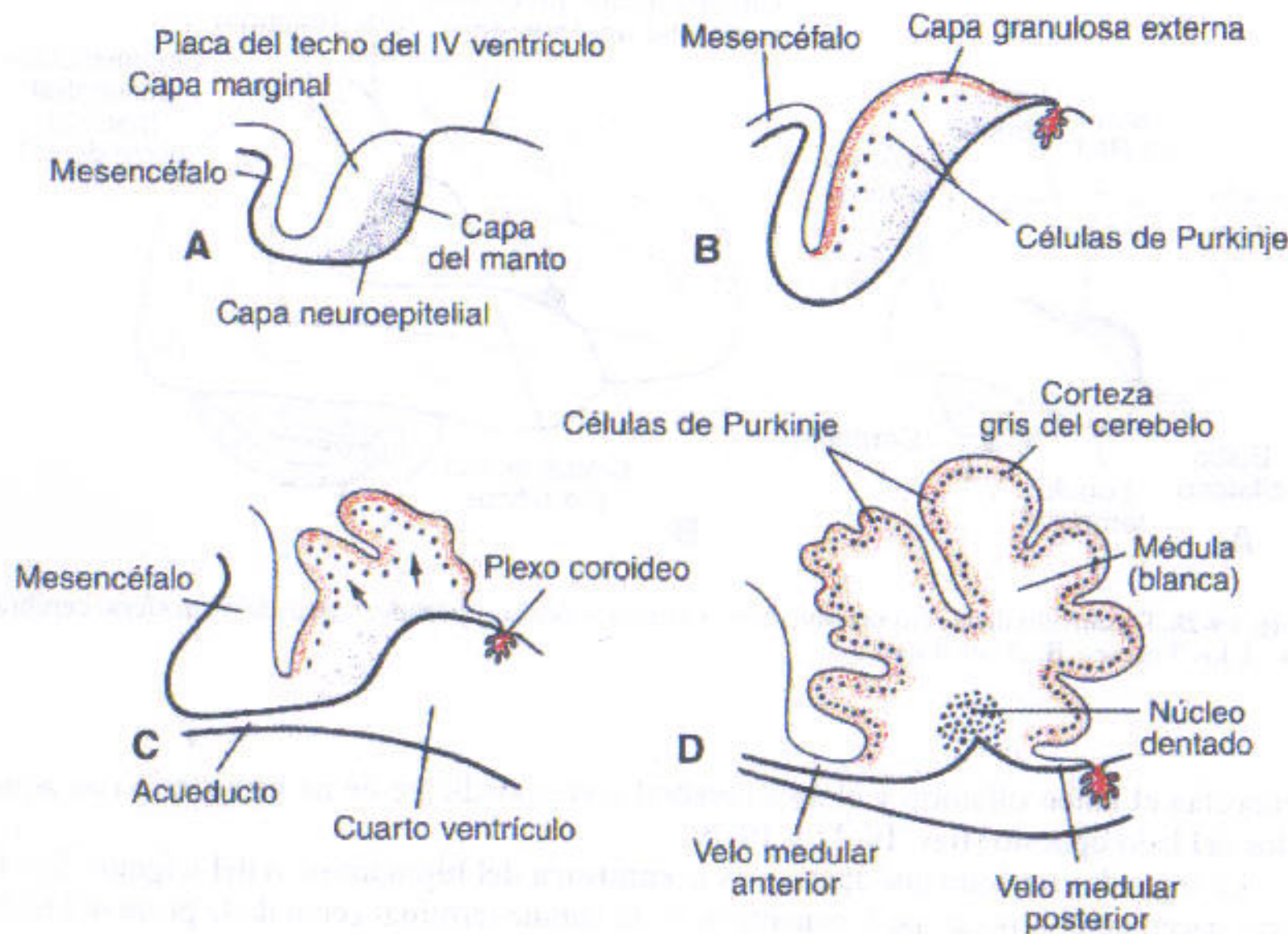


Fig. 19-21. Cortes sagitales por el techo del metencéfalo, en los cuales se observa el desarrollo del cerebelo. A. A las 8 semanas (30 mm, aproximadamente). B. A las 12 semanas (70 mm). C. A las 13 semanas. D. A las 15 semanas. Obsérvese la formación de la capa granulosa externa sobre la superficie de la placa cerebelosa (B y C). En periodos ulteriores las células de la capa granulosa externa emigran hacia el interior para mezclarse con las células de Purkinje y así forman la corteza definitiva del cerebelo. El núcleo dentado es uno de los núcleos cerebelosos profundos. Se pueden ver el velo medular anterior y el posterior.

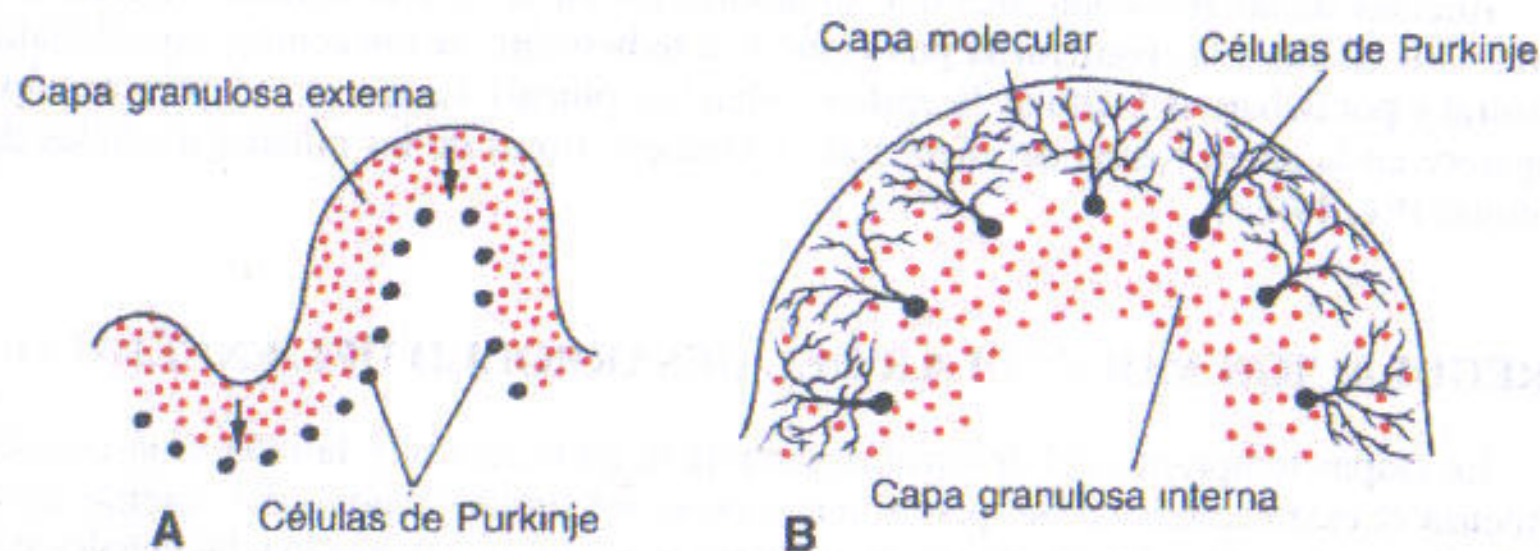


Fig. 19-22. Etapas en el desarrollo de la corteza cerebelosa. A. La capa granulosa externa situada en la superficie del cerebelo forma una capa proliferativa, en la cual se originan las células granulosas. Ellas emigran hacia adentro desde la superficie (flechas). Las células en cesta y estrelladas derivan desde células en proliferación en la sustancia blanca cerebelosa. B. Corteza cerebelosa posnatal en la cual se observan células de Purkinje diferenciadas, la capa molecular en la superficie y la capa granulosa interna por debajo de las células de Purkinje.

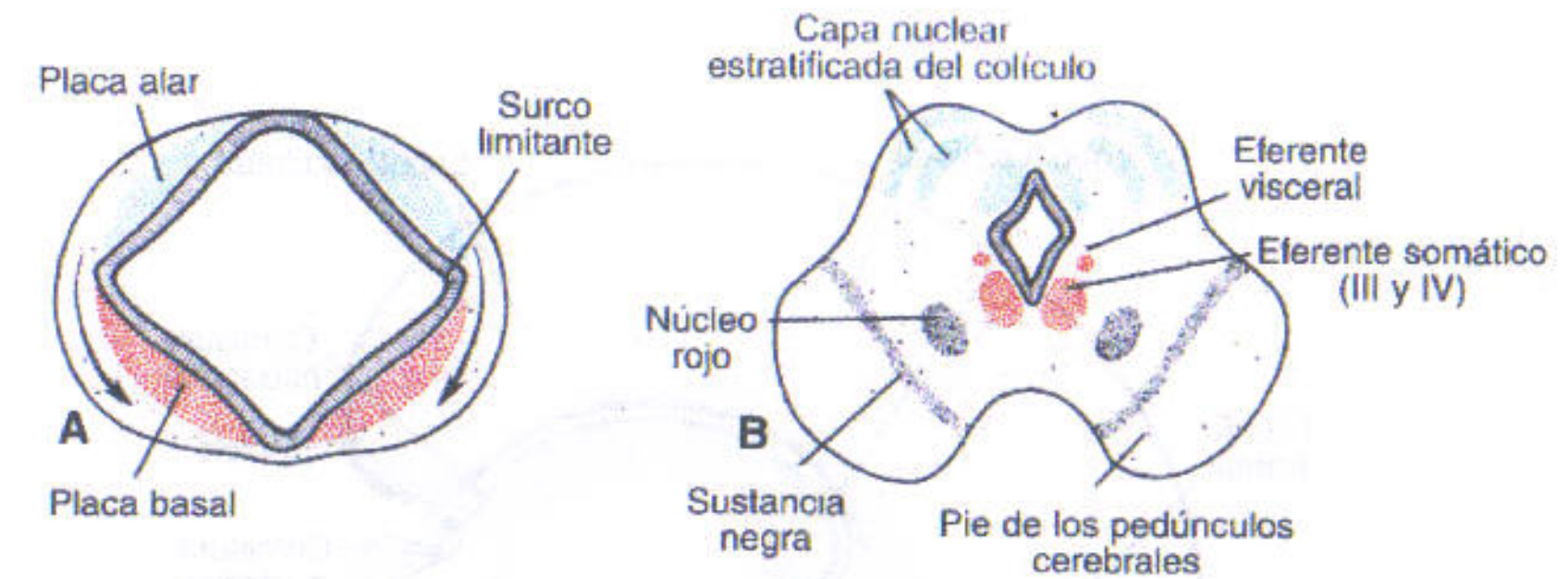


Fig. 19-23. A y B. Posición y diferenciación de las placas basal y alar en el mesencéfalo en diferentes etapas de desarrollo. Las flechas en la figura A indican el camino que siguen las células de la placa alar para formar el núcleo rojo y la sustancia negra. Adviértanse los diversos núcleos motores en la placa basal.

de relevo para los reflejos auditivos; los colículos anteriores sirven como centros de correlación y de reflejos para los estímulos visuales. Los colículos se forman por oleadas de neuroblastos que emigran hacia la zona marginal suprayacente. Aquí están organizados en capas (fig. 19-23B).

PROSENCÉFALO: CEREBRO ANTERIOR

El **prosencefalo** está compuesto por el **telencéfalo**, que da origen a los hemisferios cerebrales, y el **diencefalo**, que participa en la formación de los ojos, la hipófisis, el tálamo, el hipotálamo y la epífisis (glándula pineal).

Diencefalo

Placa del techo y epífisis. El diencefalo se desarrolla a partir de la porción mediana del prosencefalo (figs. 19-5 y 19-17), y se considera que consiste en una placa del techo y dos placas alares, pero que carece de las placas del piso y las basales (es interesante tener en cuenta que *sonic hedgehog*, un marcador ventral de la línea media, es expresado en el piso del diencefalo, lo cual sugiere esta observación que existe la placa del piso). La placa del techo del diencefalo consiste en una sola capa de células endimarias cubiertas por mesénquima vascularizada, las cuales, al combinarse, originan el **plexo coroideo** del tercer ventrículo (véase fig. 19-29). La porción más caudal de la placa del techo se convierte en el **cuerpo pineal** o **epífisis**. La primera manifestación de esta glándula es un engrosamiento epitelial en la línea media, pero que hacia la séptima semana comienza a evaginarse (figs. 19-24 y 19-25). Por último, se convierte en un órgano macizo situado en el techo del mesencéfalo (véase fig. 19-29) y sirve de intermediario de la acción de la luz y la oscuridad sobre los ritmos endocrinos y del comportamiento. En el adulto, con frecuencia se deposita calcio en la epífisis y las opacidades que produce sirven como dato anatómico en las radiografías del cráneo.

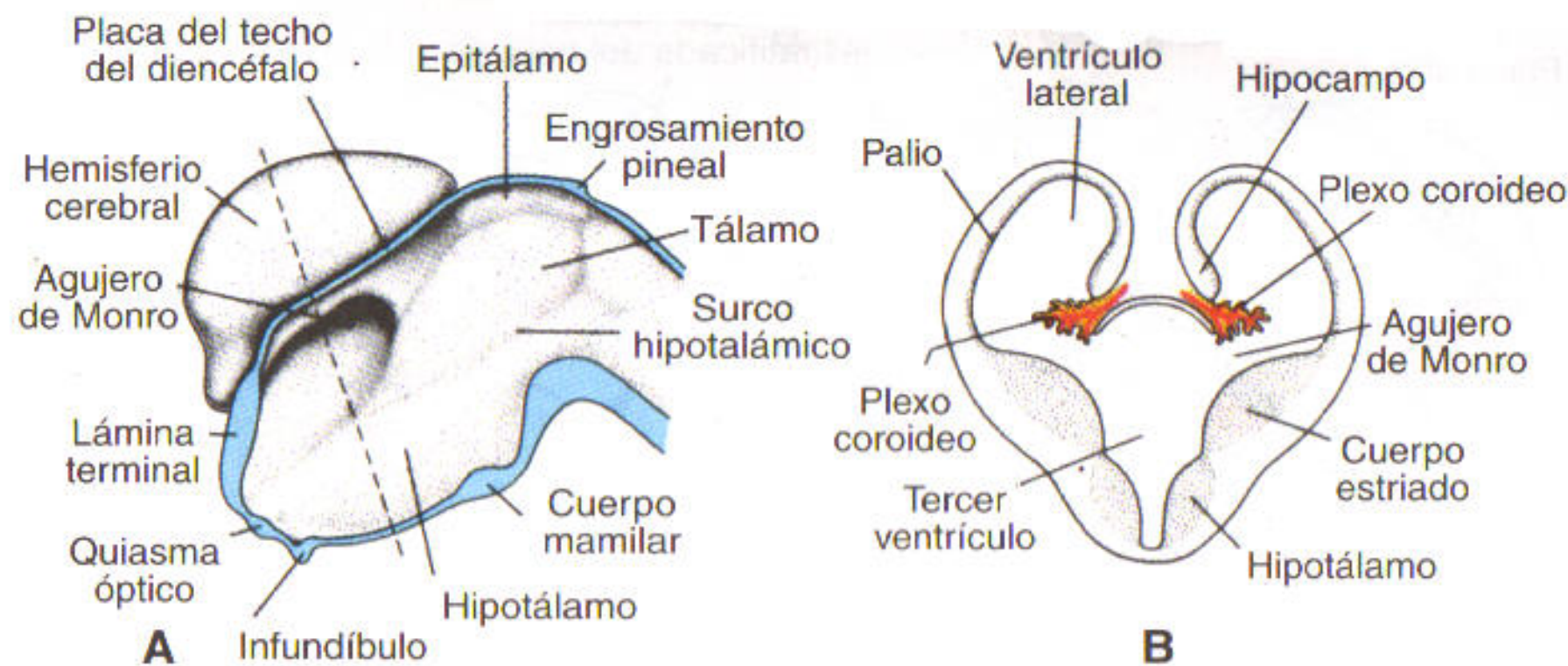


Fig. 19-24. A. Superficie medial de la mitad derecha del prosencéfalo en un embrión de 7 semanas. B. Corte transversal del prosencéfalo a nivel de la línea entrecortada en A. El cuerpo estriado sobresale en el piso del ventrículo lateral y en el agujero de Monro.

Placa alar, tálamo e hipotálamo. Las placas alares forman las paredes laterales del diencéfalo. Una hendidura, el **surco hipotalámico**, divide a esa placa en las porciones dorsal y ventral, el **tálamo** y el **hipotálamo**, respectivamente (figs. 19-24 y 19-25).

Como consecuencia de la actividad proliferativa, gradualmente el tálamo sobresale a la luz del diencéfalo. Con frecuencia esta expansión es muy grande, tanto que las regiones talámicas derecha e izquierda se fusionan en la línea media y forman la **masa intermedia** o **comisura gris intertalámica**.

El hipotálamo, que forma la porción inferior de la placa alar, se diferencia en varios grupos de núcleos, que sirven como centros de regulación de las funciones viscerales como el sueño, la digestión, la temperatura corporal y la conducta emocional. Uno de estos grupos, el **tubérculo mamilar**, forma una eminencia definida sobre la cara ventral del hipotálamo, a cada lado de la línea media (figs. 19-24A y 19-25A).

Hipófisis o glándula pituitaria. La hipófisis o glándula pituitaria se desarrolla en dos partes completamente distintas: a) una evaginación ectodérmica del estomodeo, inmediatamente por delante de la membrana bucofaríngea, denominada **bolsa de Rathke** y b) una prolongación del diencéfalo hacia abajo, el **infundíbulo** (fig. 19-26A y D).

Cuando el embrión tiene tres semanas, aproximadamente, la bolsa de Rathke se observa como una evaginación de la cavidad bucal, y luego crece en sentido dorsal hacia el infundíbulo. Hacia el final del segundo mes pierde su conexión con la cavidad bucal y se halla en íntimo contacto con el infundíbulo.

En el curso del desarrollo ulterior, las células de la pared anterior de la bolsa de Rathke aumentan rápidamente de número y forman el **lóbulo anterior de la hipófisis** o **adenohipófisis** (fig. 19-26B). Una pequeña prolongación de este lóbulo, la **pars tuberalis**, crece a lo largo del tallo del infundíbulo y por último lo rodea (fig. 19-26C). La pared posterior de la bolsa de Rathke se convierte en la **pars intermedia**, que en el ser humano parece tener poca importancia.

El infundíbulo da origen al **tallo** y a la **pars nervosa** o **lóbulo posterior de la hipófisis** (neurohipófisis) (fig. 19-26C). Está formado por células de neuroglia y posee, además, cierta cantidad de fibras nerviosas provenientes de la región hipotalámica.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Defectos hipofisarios

En ocasiones persiste una pequeña porción de la bolsa de Rathke en el techo faríngeo, que se denomina **hipófisis faríngea**. Los **craneofaringiomas** se originan de remanentes de la bolsa de Rathke. Ellos pueden formarse dentro de la silla turca a lo largo del pedículo de la hipófisis, pero por lo general se encuentran por encima de ella. Pueden causar hidrocefalia y disfunciones hipofisarias (p. ej., diabetes insipida, retardo del crecimiento).

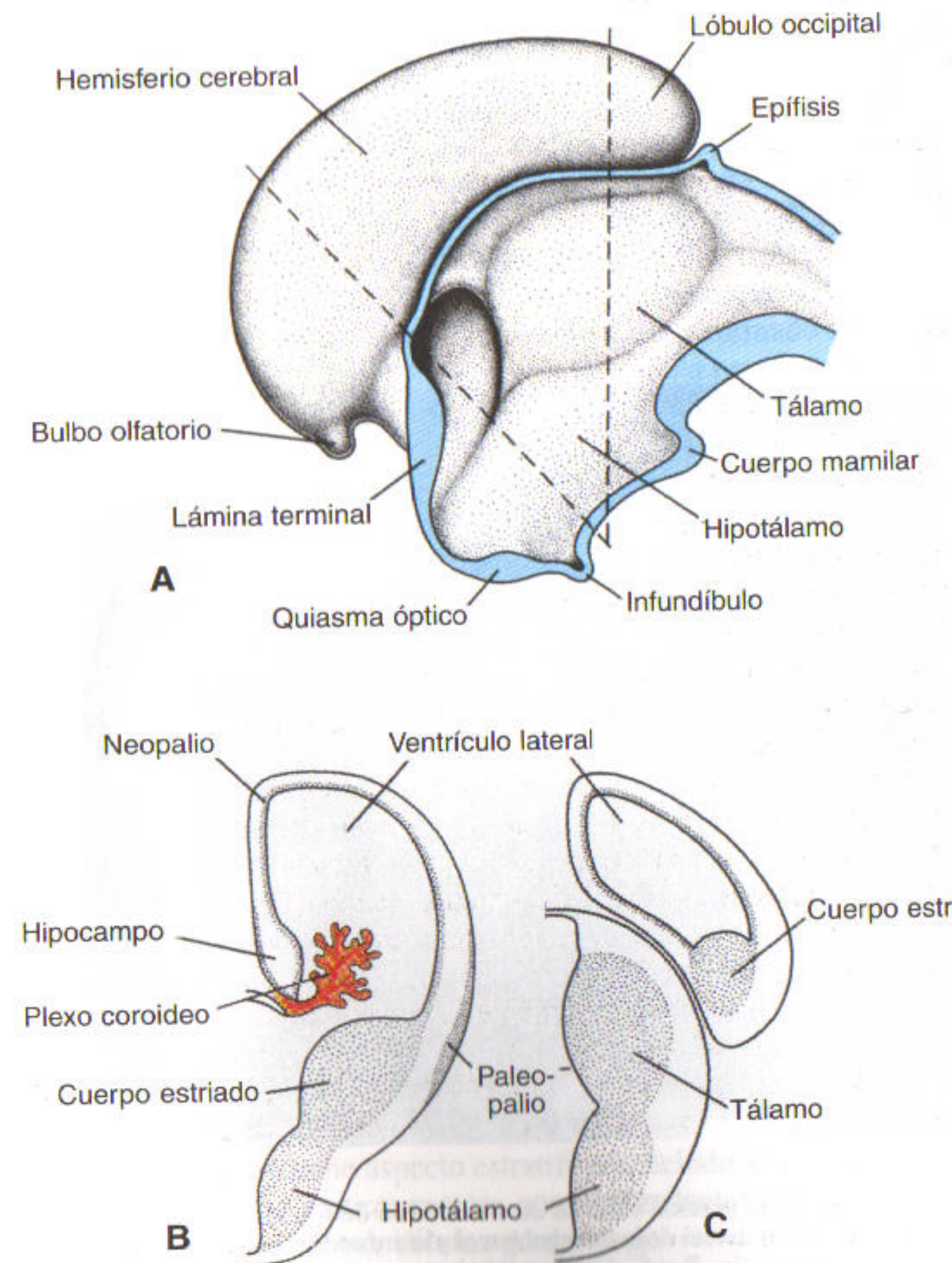
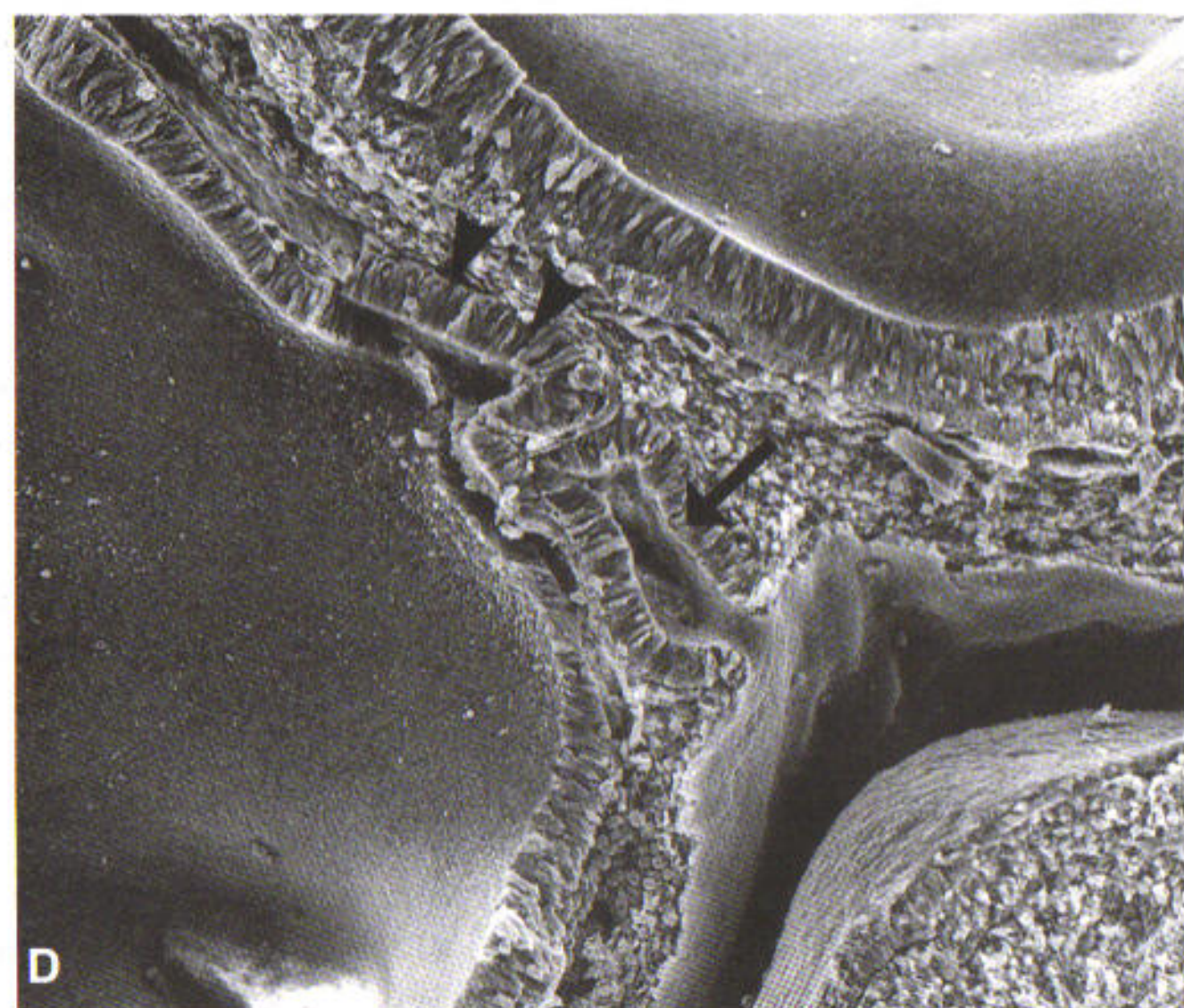
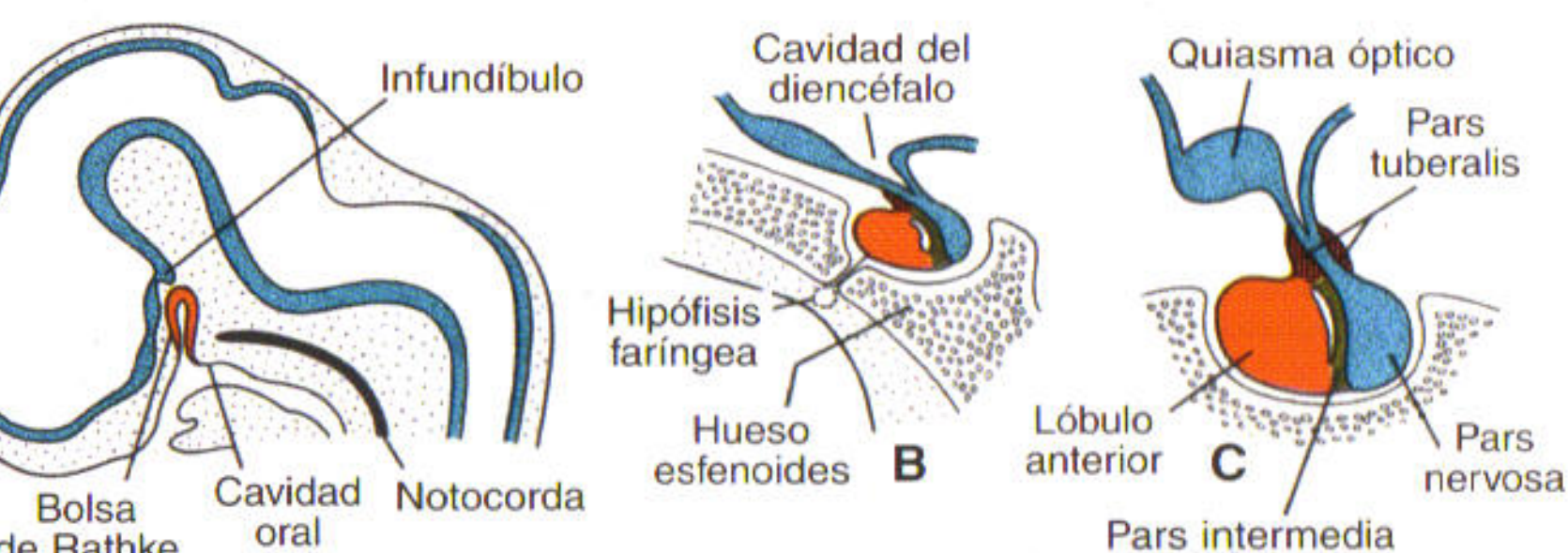


Fig. 19-25. A. Superficie medial de la mitad derecha del telencéfalo y el diencéfalo en un embrión de 7 semanas. B y C. Cortes transversales por la mitad derecha del telencéfalo y el diencéfalo a los niveles de las líneas entrecortadas en A.

ncéfalo

El telencéfalo, la vesícula encefálica más rostral, consiste en dos evaginaciones laterales, los **hemisferios cerebrales**, y una porción mediana, la **lámina terminal** (figs. 19-4, 19-5, 19-24 y 19-25). Las cavidades de los hemisferios, los **ventrículos laterales**, comunican con la cavidad del diencéfalo por medio de los **agujeros interventriculares de Monro** (fig. 19-24). Los hemisferios cerebrales comienzan a desarrollarse al principio de la quinta semana de vida intrauterina, como evaginaciones bilaterales de la pared lateral del prosencéfalo (fig. 19-24). Hacia la mitad del segundo mes la porción basal de los



19-26. A. Corte sagital de la porción cefálica de un embrión de 6 semanas, que muestra la bolsa de Rathke en forma de evaginación dorsal de la cavidad bucal y el infundíbulo, que se presenta como un engrosamiento del piso del diencéfalo. **B y C.** Cortes sagitales que pasan por la hipófisis en desarrollo, en la décima y décimosexta semanas de desarrollo, respectivamente. Obsérvese la formación de la pars nervosa, que rodea al tallo de la pars nervosa. **D.** Micrografía electrónica de barrido con gran aumento de la región de la hipófisis en etapa de desarrollo similar a la que se ilustra en A. Pueden verse la bolsa de Rathke (flecha) y el infundíbulo (puntas de flecha).

hemisferios (esto es, la parte que inicialmente formó la prolongación del tálamo hacia adelante) (fig. 19-24A) comienza a crecer y sobresalir hacia el interior del ventrículo lateral y también en el piso del agujero de Monro (figs. 19-24B y 19-25 A y B). Esta región de crecimiento rápido tiene, en cortes transversales, un aspecto estriado y por eso se denomina **cuerpo estriado** (fig. 19-25B).

En la región donde la pared del hemisferio está unida al techo del diencéfalo no se producen neuroblastos y la zona es muy delgada (fig. 19-24B). En este sitio, la pared del hemisferio tiene una sola capa de células endoteliales cubiertas por mesénquima vascular; en conjunto forman el **plexo coroideo**. El plexo coroideo debería haber formado el techo del hemisferio, pero como consecuencia del crecimiento desproporcionado de varias partes del hemisferio, sobresale en el ventrículo lateral siguiendo una línea llamada **fisura coroidea** (figs. 19-25 y 19-27). Inmediatamente por arriba de la fisura coroidea, la pared del hemisferio está engrosada, y así surge el **hipocampo** (figs. 19-24B y 19-25B). Esta estructura, cuya función principal es la olfatoria, sobresale gradualmente en el ventrículo lateral.

Al producirse la ulterior expansión de los hemisferios, cubren la cara lateral del diencéfalo, el mesencéfalo y la porción cefálica del metencéfalo (figs. 19-27 y 19-28). El cuerpo estriado (fig. 19-24B), que forma parte de la pared del hemisferio, también se expande posteriormente y se divide en dos partes: a) una porción dorsomedial, el **núcleo caudado**, y b) una porción ventrolateral, el **núcleo lenticular** (fig. 19-27B). Esta división se efectúa por los axones que van hacia la corteza del hemisferio y que provienen de ella y se abren paso por la masa nuclear del cuerpo estriado. El fascículo fibroso formado de esta manera se denomina **cápsula interna** (fig. 19-27B). Al mismo tiempo, la pared medial del hemisferio y la pared lateral del diencéfalo se fusionan, y quedan en íntimo contacto el núcleo caudado y el tálamo (fig. 19-27B).

El continuo crecimiento de los hemisferios cerebrales en dirección anterior, dorsal e inferior, origina la formación de los lóbulos frontal, temporal y occipital, respectivamente. Sin embargo, como la región suprayacente al cuerpo estriado crece con mayor lentitud, la zona situada entre los lóbulos frontal y temporal se hunde y recibe el nombre de **ínsula de Reil** (fig. 19-28A). Más adelante esta región es cubierta por los lóbulos adyacentes y en el neonato está casi del todo cubierta. En el período final de la vida fetal la superficie de los hemisferios cerebrales crece con tal rapidez que presenta muchas **circunvoluciones** separadas por cisuras y surcos (fig. 19-28B).

Desarrollo de la corteza. La corteza cerebral se desarrolla a partir del palio (fig. 19-24), que puede dividirse en dos regiones: a) el **paleopalio** o **arquipalio**, zona situada inmediatamente lateral al cuerpo estriado (fig. 19-25B), y b) el **neopalio**, entre el hipocampo y el paleopalio (figs. 19-25B y 19-27B).

En el neopalio, oleadas de neuroblastos emigran a un sitio por debajo de la piamadre y luego se diferencian en neuronas completamente maduras. Cuando llega la siguiente oleada de neuroblastos, emigran por las capas de células antes formadas hasta llegar a la situación subpial. En consecuencia, los neuroblastos formados en la etapa inicial toman una situación profunda en la corteza, en tanto que los formados más tarde tienen una posición más superficial.

En el neonato la corteza tiene aspecto estratificado debido a la diferenciación de las células en distintas capas. La corteza motora posee abundantes **células piramidales**, y las áreas sensitivas se caracterizan por **células granulosas**.

Comisuras. En el adulto, los hemisferios derecho e izquierdo están conectados por varios haces de fibras, las **comisuras**, que atraviesan la línea media. El más importante de estos haces de fibras utiliza la **lámina terminal** (figs. 19-24, 19-27 y 19-29). El primero de los fascículos cruzados que aparece es la **comisura anterior**. Ésta consiste en fibras que

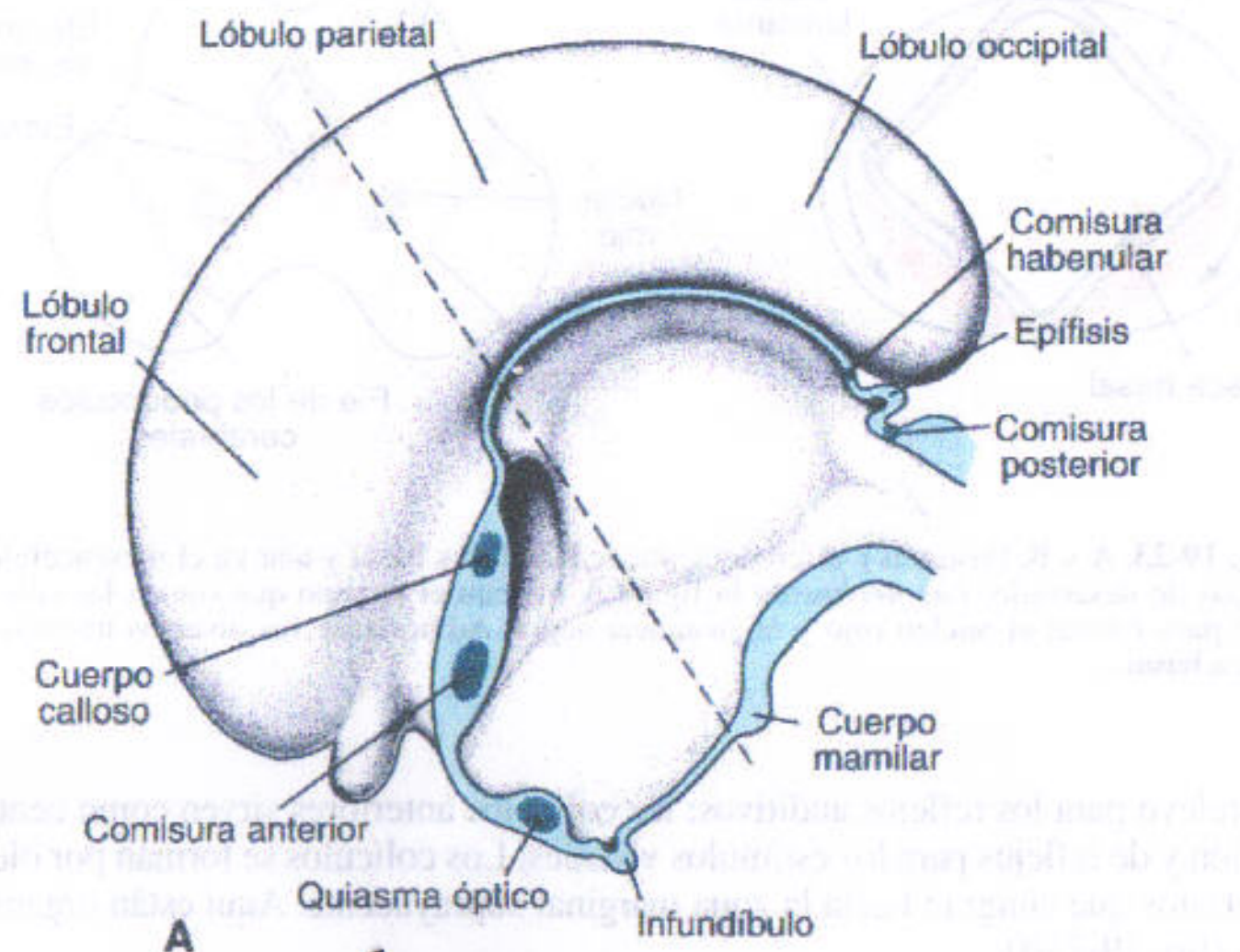


Fig. 19-27. A. Superficie medial de la mitad derecha del telencéfalo y el diencefalo, en un embrión de 10 semanas. B. Corte transversal por el hemisferio y el diencefalo a nivel de la línea entrecortada en A.

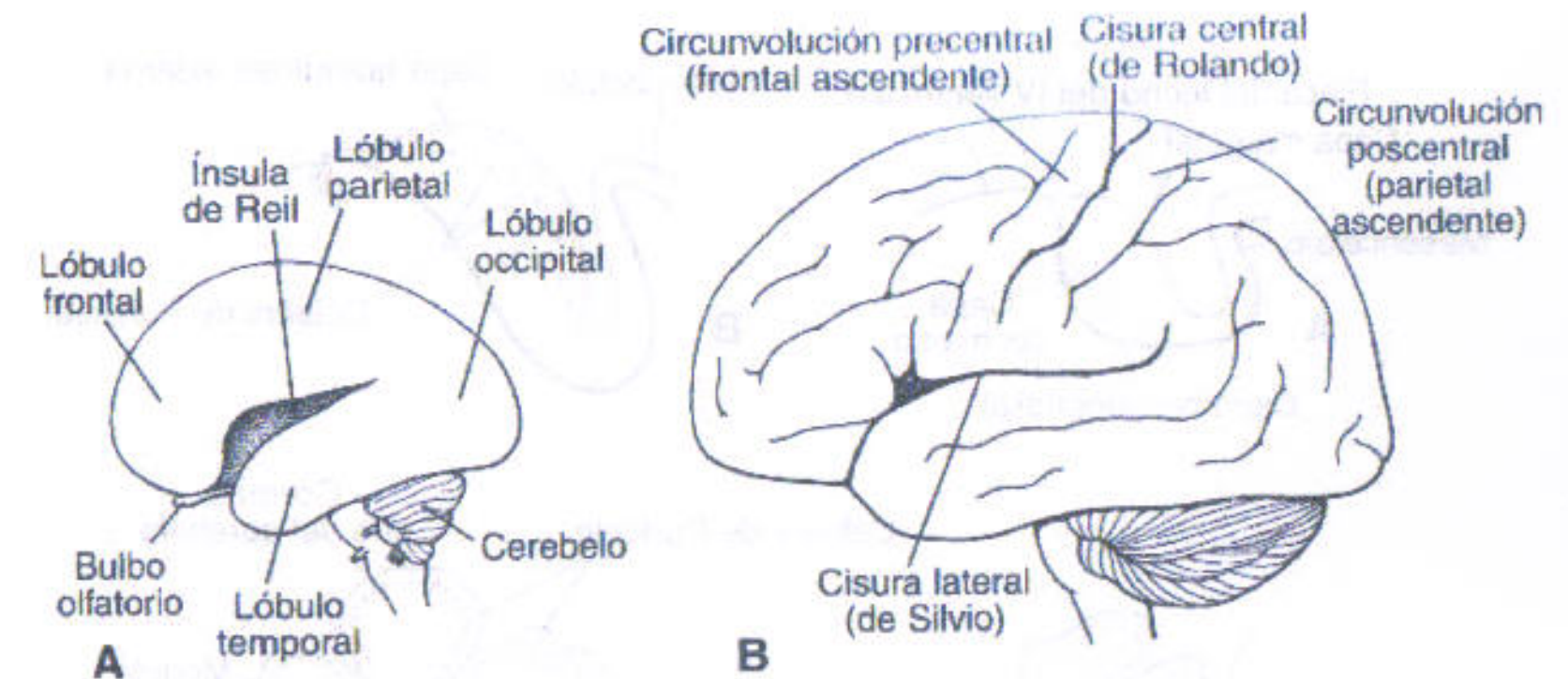


Fig. 19-28. Desarrollo de las circunvoluciones y surcos sobre la superficie lateral del hemisferio cerebral. A. A los 7 meses. B. A los 9 meses.

conectan el bulbo olfatorio y el área cerebral correspondiente de un hemisferio con aquellos del lado opuesto (figs. 19-27 y 19-29).

La segunda comisura que aparece es la **comisura del hipocampo** o **del trígono**. Sus fibras nacen en el hipocampo y convergen en la lámina terminal cerca de la placa del techo del diencefalo. Desde allí continúan y forman un sistema arqueado inmediatamente por fuera de la fisura coroidea, hasta llegar al tubérculo (cuerpo) mamilar y al hipotálamo.

La comisura más importante es el **cuerpo calloso**. Aparece hacia la décima semana de desarrollo y comunica las áreas no olfatorias de la corteza cerebral derecha e izquierda. En un principio forma un pequeño fascículo en la lámina terminal. Sin embargo, como consecuencia de la expansión continua del neopallio, rápidamente se extiende primero en sentido anterior y después posterior, y se dispone a manera de arco sobre el delgado techo del diencefalo (fig. 19-29).

Además de las tres comisuras que se desarrollan en la lámina terminal, aparecen otras tres. Dos de ellas, las **comisuras posterior** y la **habenular**, se encuentran inmediatamente rostral y por debajo del tallo de la epífisis (glándula pineal). La tercera, el **quiasma óptico**, aparece en la pared rostral del diencefalo y contiene fibras de las mitades mediales de las retinas (fig. 19-29).

REGULACIÓN MOLECULAR DEL DESARROLLO DEL ENCÉFALO

En etapas tempranas del desarrollo, durante la gastrulación y la inducción neural, comienza el establecimiento del patrón anteroposterior (craneocaudal) del sistema nervioso central (véanse caps. 4 y 5). Una vez que la placa neural es establecida, las señales para la separación del encéfalo en las regiones del cerebro anterior, medio y posterior son derivadas desde los **genes de caja homeótica** expresados en la notocorda, la placa precordial y la placa neural. El cerebro posterior tiene ocho segmentos, los **rombómeros**, con un patrón de expresión variable, de los genes de caja homeótica de la clase *Antennapedia*, los genes **HOX** (véase cap. 5). Estos genes están expresados en patrones superpuestos, con aquellos genes más cercanos al extremo 3' de un grupo presentando límites más anteriores y con los

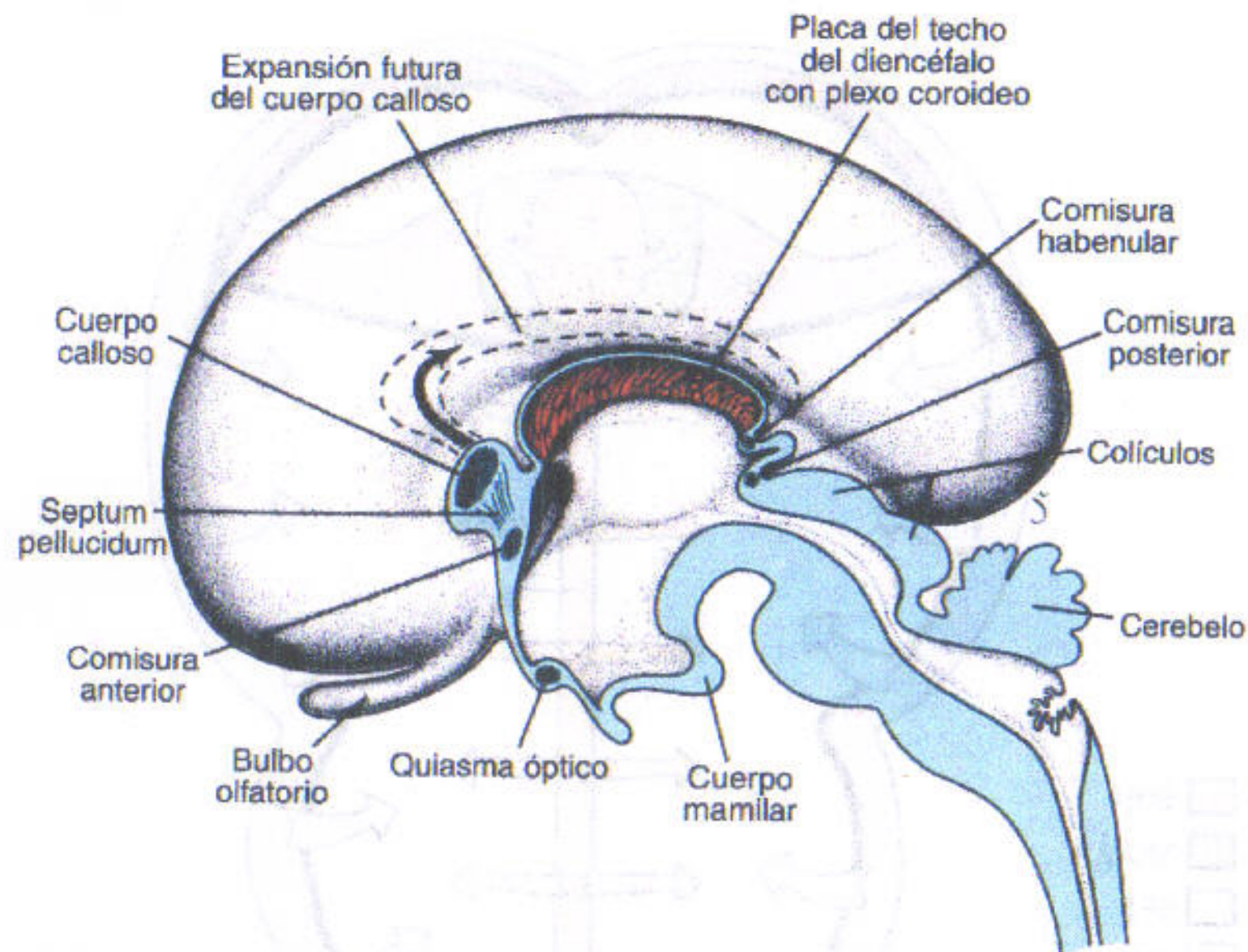


Fig. 19-29. Superficie medial de la mitad derecha del encéfalo en un embrión de 4 meses, donde se observan las diversas comisuras. La línea entrecortada indica la expansión ulterior del cuerpo calloso. No está indicada la comisura del hipocampo.

genes parálogos que tienen el mismo dominio de expresión (fig. 19-30). Los genes en el extremo 3' son también expresados más temprano que aquellos cercanos al extremo 5', de modo tal que se establece en el patrón de expresión una relación temporal. Posteriormente, estos genes otorgan valor posicional a lo largo del eje anteroposterior del cerebro posterior, determinando la identidad de los rombómeros y especificando sus derivados. No está claro cómo se produce esta regulación; sin embargo, los **retinoides (ácido retinoico)** pueden participar en la regulación de la expresión *HOX*. Por ejemplo, el exceso de ácido retinoico cambia la expresión de los genes *HOX* en el extremo cefálico y provoca que las rombómeras más craneales se diferencien en tipos más caudales. La deficiencia de ácido retinoico genera un cerebro posterior pequeño. Hay además una respuesta diferencial al ácido retinoico por los genes *HOX*; aquellos grupos del extremo 3' son más sensibles que aquellos del extremo 5'.

La especificación de las áreas del cerebro anterior y medio es regulada también por genes que contienen homeodominios. Sin embargo, estos genes no son de la clase *Antennapedia*, cuyo límite más anterior de expresión se detiene en la rombómera 3. Debido a esto, nuevos genes han asumido la función de establecimiento del patrón para estas regiones del encéfalo, que evolutivamente constituyen la "nueva cabeza". En el estado de placa neural, *LIM1*, que es expresado en la placa precordial, y *OTX2*, en la placa neural, son importantes para designar las áreas del cerebro anterior y medio, con *LIM1* manteniendo la expresión de *OTX2*. (Estos genes también son expresados en los estadios tempranos de la gastrulación, y ellos colaboran en la especificación de la totalidad de la región craneal del epi-

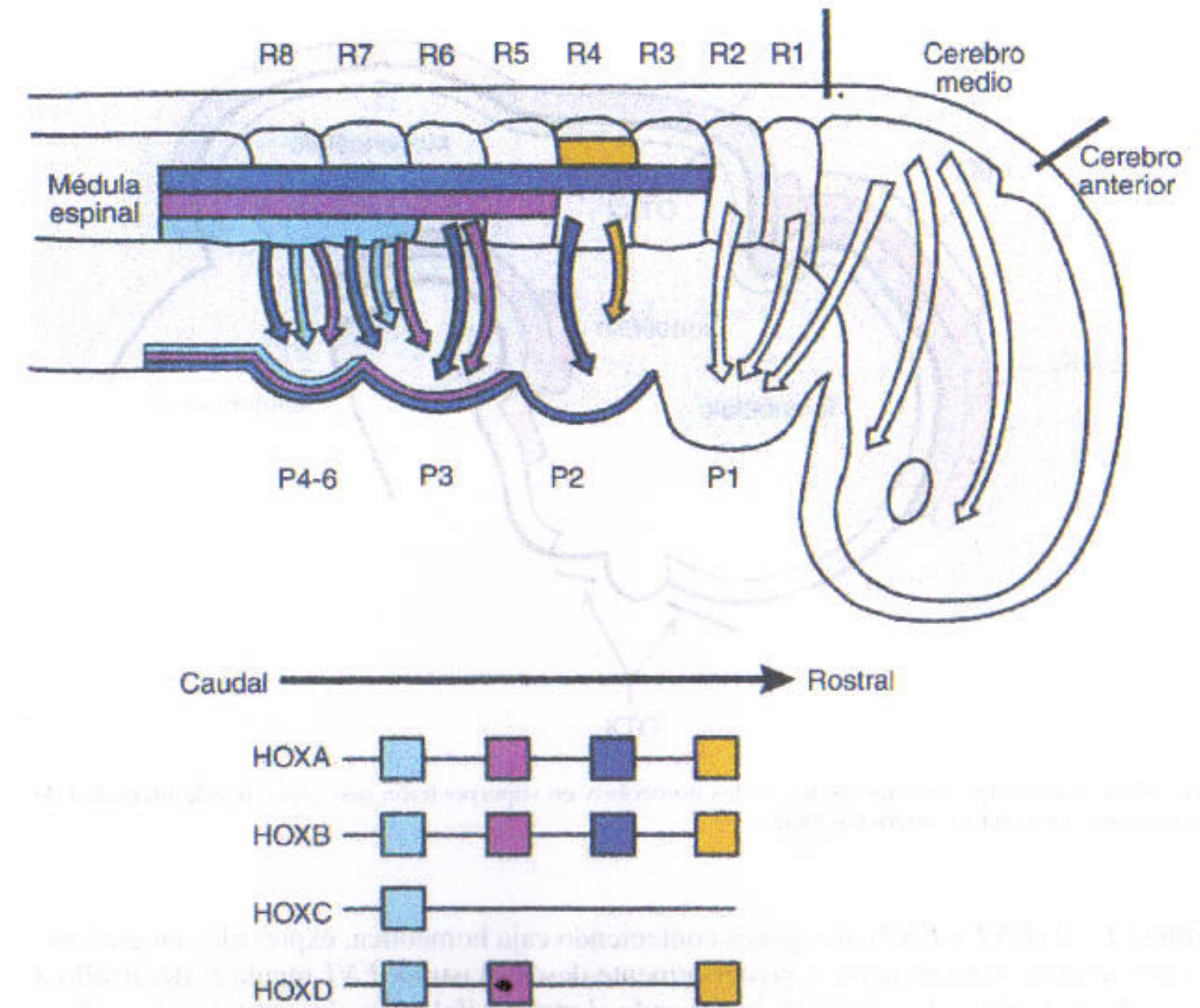


Fig. 19-30. Patrones de expresión de los genes *HOX* en el cerebro posterior y el patrón de migración de la célula de la cresta neural en los arcos faríngeos. Los genes *HOX* son expresados en patrones que se superponen llegando hasta los límites de rombómeros específicos. Los genes en el extremo 3' de un grupo tienen el límite más anterior, y los genes parálogos tienen idénticos dominios de expresión. Estos genes otorgan valor posicional a lo largo del eje anteroposterior del cerebro posterior, determinando la identidad de los rombómeros, y especificando sus derivados.

blasto.) Una vez que los pliegues neurales y los arcos faríngeos aparecen, se expresan en forma específica y en un patrón superpuesto **genes de caja homeótica** accesorios, incluidos *OTX1*, *EMX1* y *EMX2* (fig. 19-31) que especifican la identidad de las regiones del cerebro anterior y medio. Una vez que estos límites son establecidos, aparecen dos centros organizadores adicionales: el **reborde neural anterior** en la unión del borde craneal de la placa neural y el ectodermo no neural (fig. 19-32) y el **istmo** (fig. 19-33) entre el cerebro medio y el posterior. El **factor de crecimiento fibroblástico-8 (FGF-8)** es la señal molecular clave en ambas localizaciones, induciendo la subsecuente expresión de genes que regulan la diferenciación. En el reborde neural anterior en el estadio de 4 somitas, el FGF-8 induce la expresión de **factor cerebral 1 (BFI)** (fig. 19-32). Luego, *BFI* regula el desarrollo del telencéfalo (hemisferios cerebrales) y la especificación regional dentro del cerebro anterior, incluyendo el telencéfalo basal y la retina. En el istmo, la unión entre los territorios del cerebro medio y el posterior, el FGF-8 es expresado en forma de anillo alrededor de la circunferencia de esta localización (fig. 19-33). El FGF-8 induce la expresión de *en-*

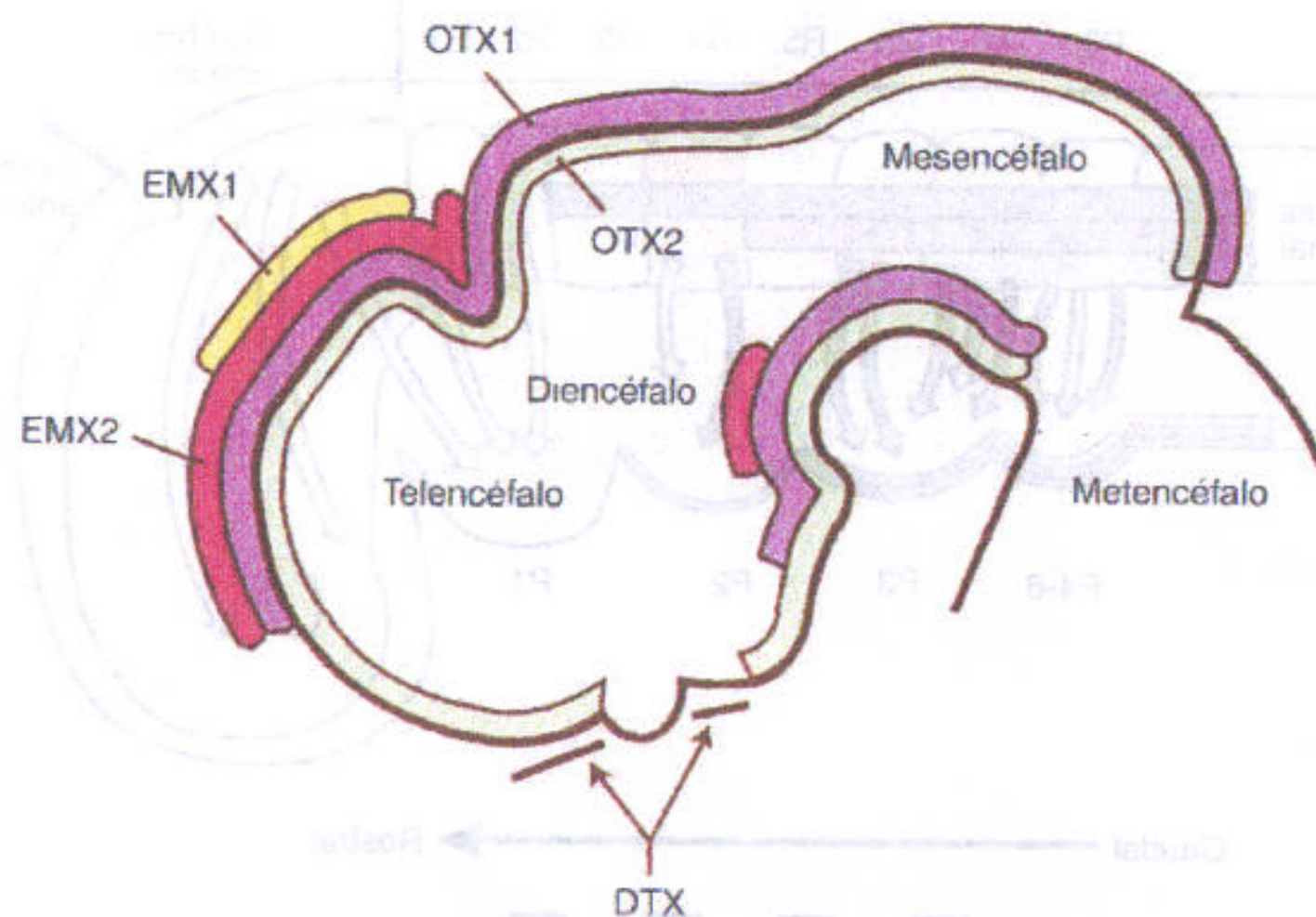


Fig. 19-31. Patrón de expresión de los genes homeobox en superposición que especifica la identidad de las regiones del cerebro anterior y medio

grailed 1 y 2 (EN1 y EN2), dos genes conteniendo caja homeótica, expresados en gradientes que irradian anteriormente y posteriormente desde el istmo. *EN1* regula el desarrollo a través de su dominio de expresión, incluyendo al mesencéfalo dorsal (tectum) y al rombencéfalo anterior (cerebelo), mientras que *EN2* está involucrado únicamente en el desarrollo del cerebelo. El FGF-8 también induce la expresión de *WNT1* en una banda circunferencial anterior a la región de expresión de *FGF-8* (fig. 19-33). Las interacciones de *WNT1* con *EN1* y *EN2* regulan el desarrollo de esta región, incluido el cerebelo. En realidad, *WNT1* puede colaborar en la especificación temprana del mesencéfalo desde que éste es expresado en esa región en el estado de placa neural. *FGF-8* es también expresado tempranamente en el desarrollo en el mesodermo subyacente de la unión mesencéfalo-rombencéfalo y podría por esta razón regular el establecimiento del patrón inicial de esta región y la expresión de *WNT1*. La constricción del istmo está ubicada ligeramente posterior al que presenta la verdadera unión mesencéfalo-rombencéfalo, que se encuentra en el límite caudal de la expresión de *OTX2* (fig. 19-31).

El establecimiento del patrón dorsoventral (mediolateral) también se produce en las áreas del cerebro anterior y medio. El establecimiento del patrón ventral es controlado por *SHH* al igual que a lo largo del resto del sistema nervioso central. *SHH* secretado por la placa precordial induce la expresión de *NKX2.1*, un gen que contiene homeodominio y regula el desarrollo del hipotálamo. Es interesante destacar que la señal del producto del gen *SHH* (proteína) requiere su clivaje. La porción carboxiterminal lleva a cabo este proceso de clivaje, que además necesita de la unión covalente de **colesterol** a la terminación carboxi del producto aminoterminal. La porción aminoterminal retiene todas las propiedades de señalización de *SHH*, y su asociación con colesterol colabora en su distribución.

El establecimiento del patrón dorsal (lateral) del tubo neural es controlado por las **proteínas morfogenéticas del hueso 4 y 7 (BMP4 y BMP7)** expresadas en el ectodermo no

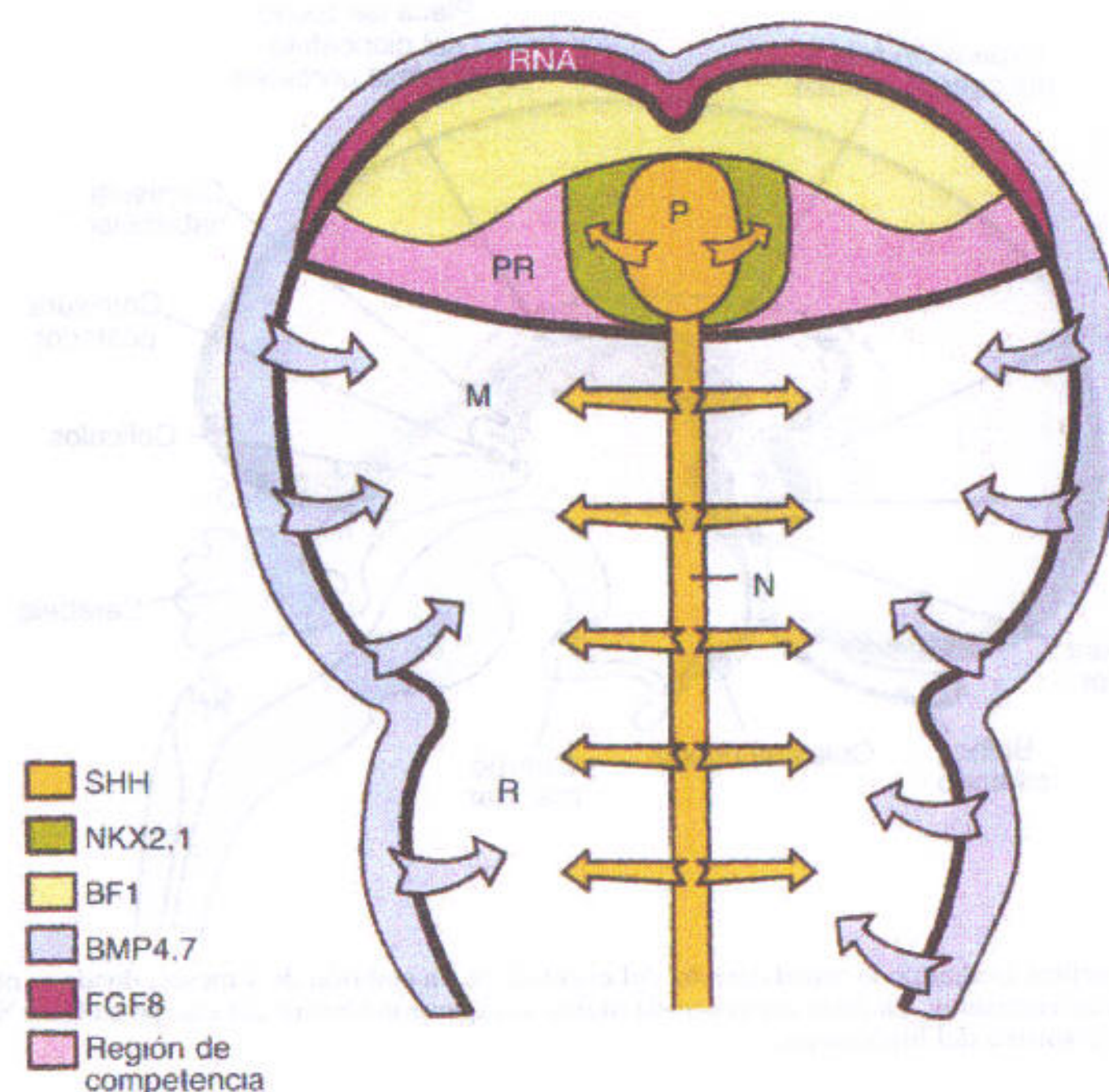


Fig. 19-32. Diagrama que ilustra el centro organizador conocido como el reborde neural anterior (RNA). Esta área se encuentra en la región más anterior de la placa neural y secreta FGF-8, que induce la expresión de *factor cerebral 1 (BF1)* en el neuroectodermo adyacente. *BF1* regula el desarrollo del telencéfalo (hemisferios cerebrales) y la especificación regional dentro del prosencéfalo (*PR*). *Sonic hedgehog (SHH)*, secretado por la placa precordial (*P*) y la notocorda (*N*) ventraliza el cerebro e induce la expresión de *NKX2.1*, que regula el desarrollo del hipotálamo. Las proteínas morfogenéticas del hueso 4 y 7, secretadas por el ectodermo no neural adyacente, controlan el patrón dorsal del cerebro. *M*, mesencéfalo; *R*, rombencéfalo.

neural adyacente a la placa neural. Estas proteínas inducen la expresión de *MSX1* en la línea media y reprimen la expresión de *BF1*.

Los patrones del encéfalo se establecen a lo largo de los ejes anteroposterior (craneo-caudal) y dorsoventral (mediolateral). Así la expresión de los patrones de los genes que regulan estos ejes se superponen e interactúan en los bordes de estas regiones. Además, varias regiones del cerebro sólo son competentes para responder a señales específicas. Por ejemplo, sólo la región craneal de la placa neural expresa *NKX2.1* en respuesta a *SHH*. Del mismo modo, sólo la placa neural anterior produce *BF1* en respuesta a *FGF-8*; y a nivel del cerebro medio se expresa *EN2* en respuesta a la misma señal (*FGF-8*). Así también colabora en la especificación de las diferencias regionales una **respuesta competente**.

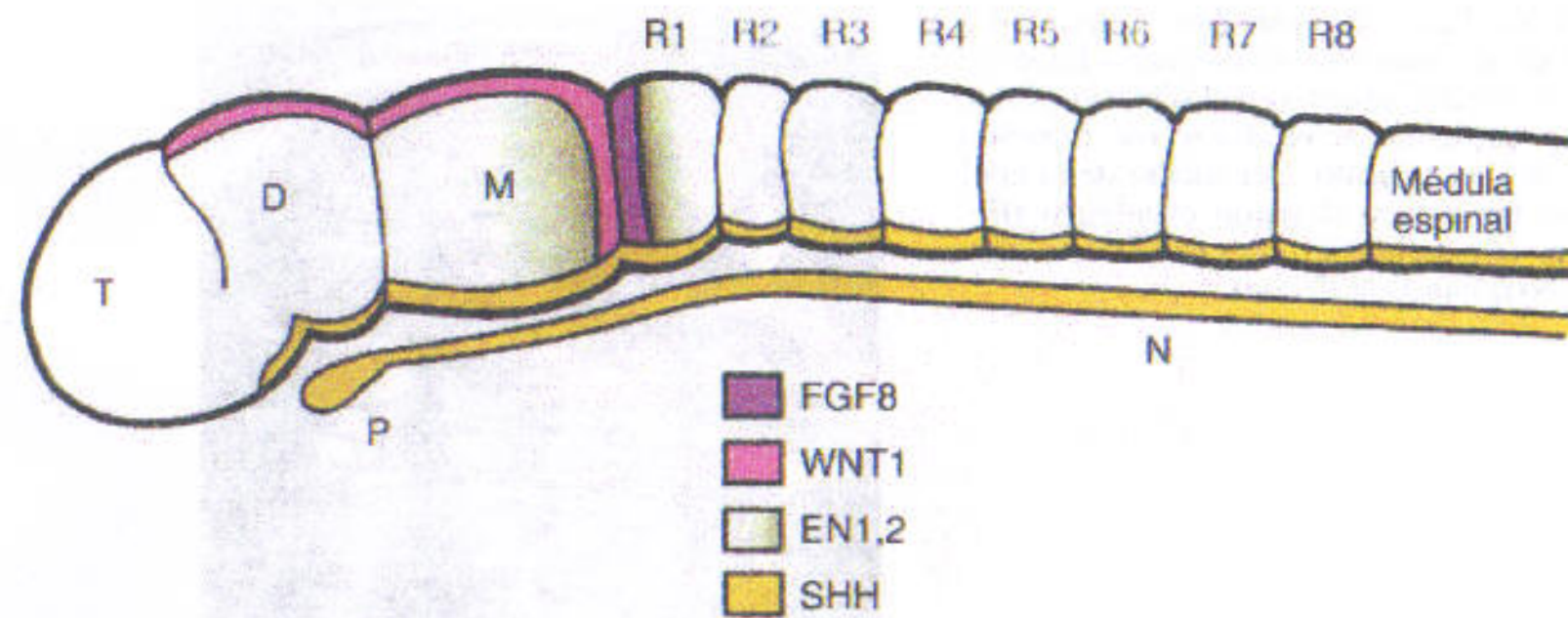


Fig. 19-33. Centro de organización en el istmo, situado en el límite entre el cerebro medio y el posterior. Esta región secreta FGF-8 en forma de un anillo circunferencial que induce la expresión de *engrailed 1* y *2* (*EN1* y *EN2*) como un gradiente anterior y posterior desde esta área. *EN1* regula el desarrollo del cerebro medio dorsal, y ambos genes participan en la formación del cerebelo. *WNT1*, otro gen inducido por FGF-8, también participa en el desarrollo del cerebelo. N, notocorda; P, placa precordial.

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Defectos craneales

La **holoprosencefalia** es una pérdida de estructuras de la línea media a nivel del encéfalo y la cara. En varios casos, los ventrículos laterales se fusionan en una sola **vesícula telencefálica**, los ojos están fusionados y hay una única cámara nasal junto con otros defectos faciales de la línea media (19-34). Las mutaciones en *SHH*, el gen que regula el establecimiento de la línea media ventral en el sistema nervioso central, producen algunas formas de holoprosencefalia. La **biosíntesis defectuosa de colesterol** es también otra causa y lleva al síndrome de **Smith-Lemli-Opitz**. Estos niños presentan defectos craneofaciales y de los miembros, y el 5% tiene holoprosencefalia. El síndrome de Smith-Lemli-Opitz se debe a anomalías en la enzima **7-dehidrocolesterol reductasa**, que metaboliza el 7-dehidrocolesterol a colesterol. Muchos de los defectos, incluyendo aquellos del encéfalo y de los miembros, pueden estar causados por una señal anormal de *SHH*, debido a que el colesterol es necesario para que este gen pueda ejercer sus efectos. El abuso de alcohol sigue siendo todavía otra causa de holoprosencefalia, que en estadios tempranos del desarrollo mata selectivamente a células de la línea media.

La **esquizencefalia** es un trastorno raro en el que se produce una gran hendidura en los hemisferios cerebrales, lo que provoca a veces una pérdida del tejido cerebral. Las mutaciones en el gen de caja homeótica *EMX2* parecen explicar algunos de estos casos.

El **meningocele**, el **meningoencefalocelo** y el **meningohidroencefalocelo** son malformaciones causadas por un defecto de osificación de los huesos del cráneo. El hueso que resulta afectado con mayor frecuencia es la porción escamosa del occipital, que puede faltar por completo o parcialmente. Si el orificio del hueso occipital es pequeño, sólo sobresalen por él las meninges (**meningocele**), pero cuando el defecto es considerable, pueden penetrar en el saco meníngeo a través del orificio partes del cerebro, incluso del ventrículo (figs. 19-35 y 19-36). Estas dos malformaciones se denominan **meningoencefalocelo** y **meningohidroencefalocelo**, respectivamente. Se observan con una frecuencia de uno por cada 2.000 nacimientos.



Fig. 19-34. Holoprosencefalia y fusión de los ojos (sinoftalmia). La ausencia de la línea media en el cerebro provoca la fusión de los ventrículos laterales en una sola cámara y los campos oculares no pueden separarse. Las mutaciones en el gen *sonic hedgehog* (*SHH*), que especifica la línea media del sistema nervioso central en el estadio de placa neural, es una de las causas de este espectro de anomalías.

La **exencefalia** se caracteriza por la falta de cierre de la porción cefálica del tubo neural. Por esta causa no se forma la bóveda del cráneo, lo cual deja al descubierto el cerebro malformado. Más adelante, este tejido degenera y queda una masa de tejido necrótico. Este defecto se denomina **anencefalia**, a pesar del hecho de que el tronco del encéfalo se mantiene intacto (fig. 19-37 A y B). Dado que el feto carece del mecanismo de control para la deglución, los dos últimos meses del embarazo se caracterizan por **hidramnios**. La anomalía se identifica fácilmente por medio de la radiografía del feto, dado que falta la bóveda craneana. La anencefalia es una anomalía común (1:1.500) y se observa con una frecuencia cuatro veces mayor en mujeres que en varones.

La **hidrocefalia** se caracteriza por la acumulación anormal de líquido cefalorraquídeo en el sistema ventricular. En la mayor parte de los casos se considera que la hidrocefalia en el neonato se debe a la obstrucción del **acueducto de Silvio** (**estenosis acueductal**). Esto impide que el líquido cefalorraquídeo de los ventrículos laterales y tercero pase al cuarto ventrículo y desde éste al espacio subaracnoideo, donde sería reabsorbido. En consecuencia, se acumula líquido en los ventrículos laterales y aumenta la presión sobre el cerebro y los huesos del cráneo. Dado que todavía no se han fusionado las suturas craneanas, éstas se ensanchan a medida que la cabeza aumenta de tamaño. En casos extremos el tejido encefálico y los huesos se adelgazan y la cabeza llega a adquirir un tamaño muy grande (fig. 19-38).

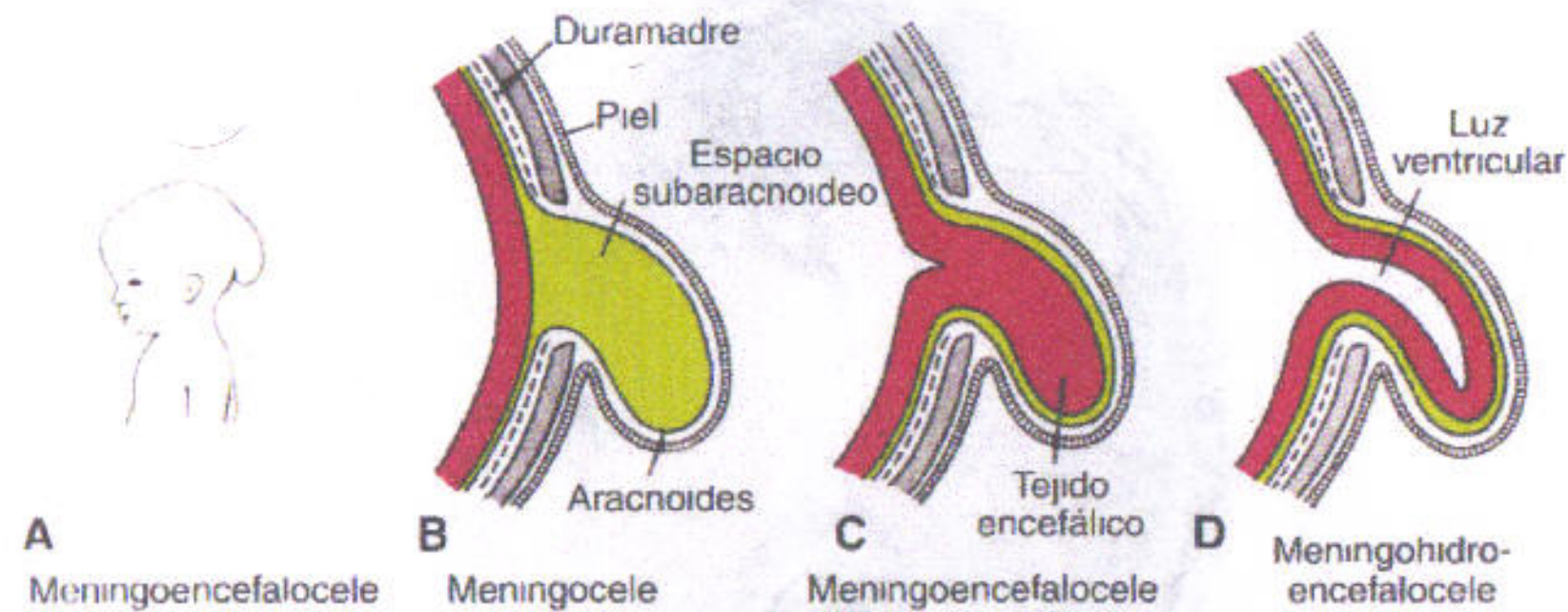


Fig. 19-35. A-D. Diferentes tipos de herniación cerebral causadas por defectos de osificación del cráneo

La **malformación de Arnold-Chiari** se debe al desplazamiento caudal y la herniación de las estructuras cerebelosas a través del agujero occipital. El defecto se observa prácticamente en todos los casos de espina bífida quística y por lo común está acompañado por hidrocefalia.

La **microcefalia** se refiere a una bóveda craneana más pequeña que lo normal (fig. 19-39). Como tamaño del cráneo depende del crecimiento del cerebro, el defecto básico reside en el desarrollo encefálico. La etiología de la anomalía es variada y puede ser genética (autosómica recesiva) o comprender lesiones prenatales como infecciones o exposición a drogas y otros agentes teratógenos. En más de la mitad de los casos se observa deterioro del desarrollo mental.

La infección fetal por toxoplasmosis puede ocasionar calcificación cerebral, retardo mental, hidrocefalia o microcefalia. Del mismo modo, la exposición a la radiación durante los primeros períodos del desarrollo puede causar microcefalia. La hipertermia que acompaña a la infección materna o como consecuencia de los baños sauna puede ocasionar espina bífida y exencefalia.

Es evidente que las anomalías mencionadas son las más graves que se observan y suelen ser incompatibles con la vida. Sin embargo, puede haber muchos otros defectos del sistema nervioso central sin grandes manifestaciones externas. Por ejemplo, puede haber falta parcial o completa del **cuerpo calloso** sin trastornos funcionales apreciables. De igual manera, la falta parcial o total del cerebelo puede manifestarse únicamente con un pequeño trastorno de la coordinación. Por otro lado, en casos de **retardo mental** grave las anomalías morfológicas del cerebro pueden ser casi insignificantes. El retardo mental puede estar causado por anomalías genéticas (p. ej., síndrome de Down y síndrome de Klinefelter) o la exposición a teratógenos, incluidos los agentes infecciosos (rubéola, citomegalovirus, toxoplasmosis). Sin embargo, la causa principal de retardo mental es el **abuso materno de alcohol**.

Fig. 19-36. Ecografía (arriba) y fotografía (abajo) de un niño con meningoencefalocelo. El defecto fue descubierto en el séptimo mes de gestación mediante ecografía y fue reparado después del nacimiento. Por medio de la ecografía se puede ver el tejido encefálico (flechas) que se extiende a través del defecto óseo del cráneo (puntas de flecha).

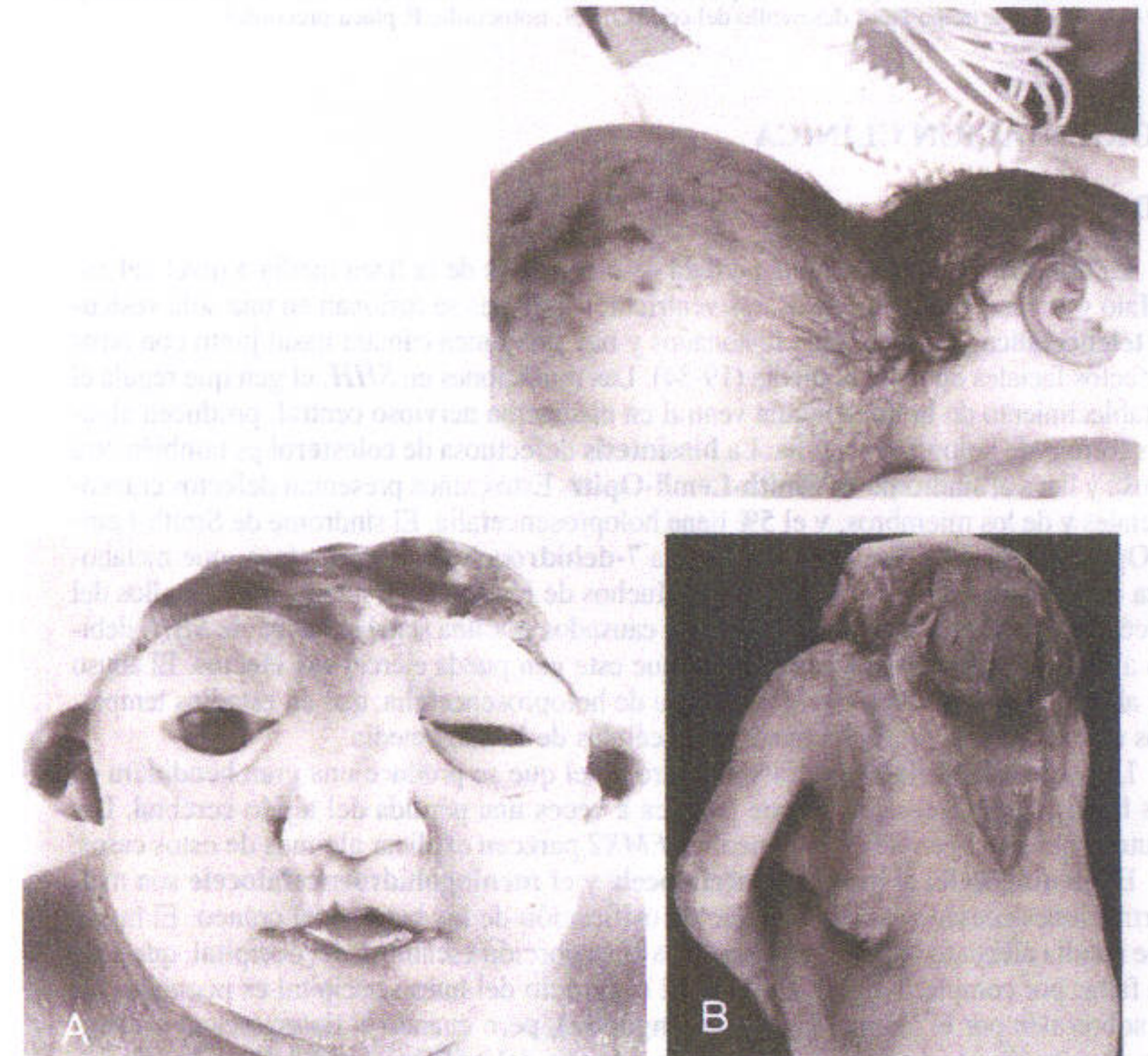
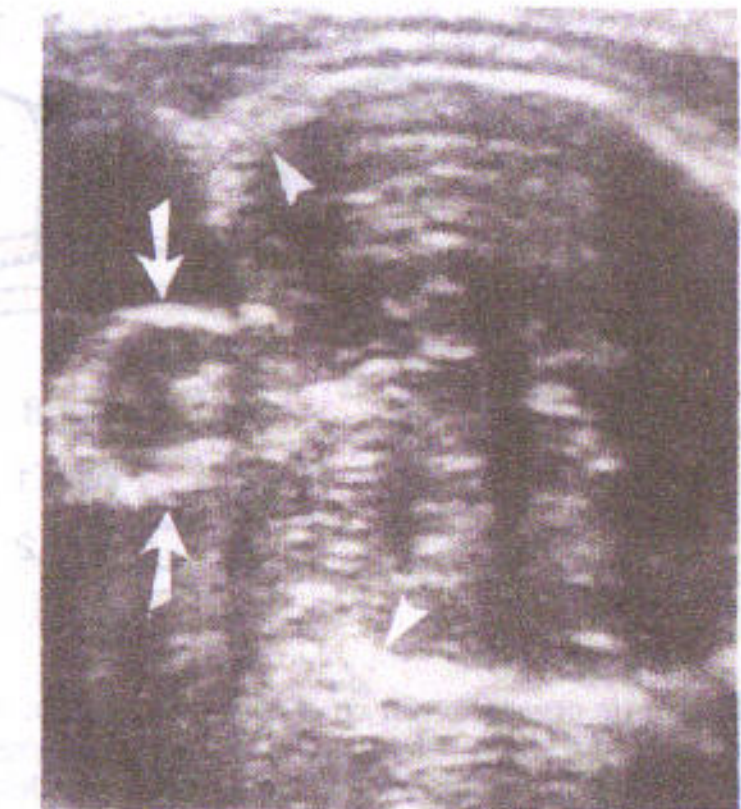


Fig. 19-37. A. Niño con anencefalia, vista ventral. Esta anomalía se observa frecuentemente (1:1 500 nacimientos) y por lo general el niño muere pocos días después del nacimiento. B. Vista dorsal de un niño con anencefalia y espina bífida en los segmentos cervical y torácico.

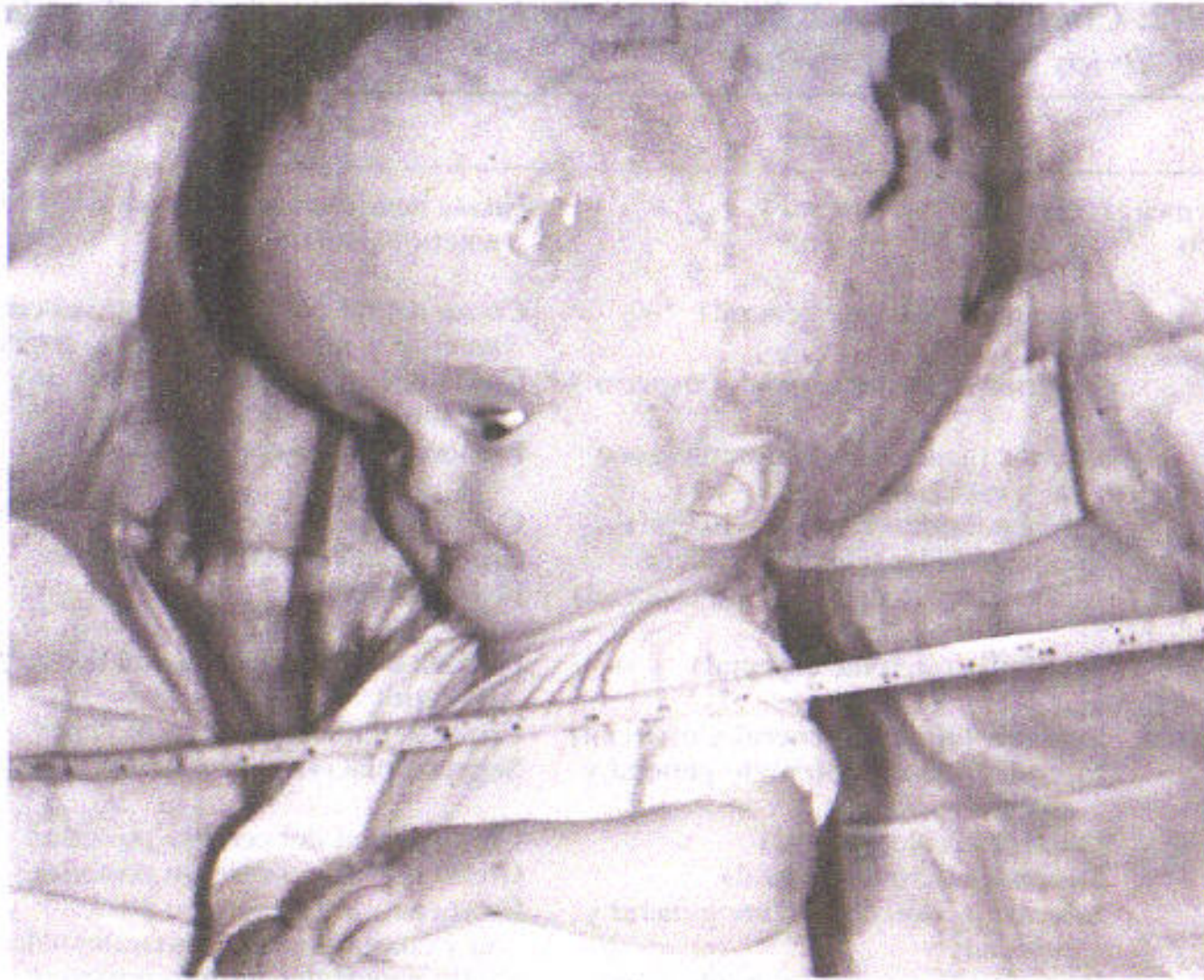


Fig. 19-38. Niño con hidrocefalia grave. Dado que las suturas craneanas no se han cerrado, la presión del líquido cefalorraquídeo acumulado provocó el agrandamiento de la cabeza y el adelgazamiento de los huesos del cráneo y de la corteza cerebral.



Fig. 19-39. Niña con microcefalia. La anomalía se debe al escaso crecimiento del cerebro y con frecuencia está acompañada por retardo mental.

Nervios craneanos

Hacia la cuarta semana de desarrollo se hallan presentes los núcleos de los 12 nervios craneanos. Todos ellos, excepto los nervios olfatorio (I) y óptico (II) se originan en el tronco del encéfalo, y de éstos únicamente el oculomotor o motor ocular común (III) nace fuera de la región del cerebro posterior. En el cerebro posterior, los centros de proliferación que se encuentran en el neuroepitelio establecen ocho segmentos definidos, denominados rombómeros. Los pares de rombómeros dan origen a los núcleos motores de los nervios craneanos IV, V, VI, VII, IX, X, XI y XII (figs. 19-17 y 19-40). Este patrón segmentario es establecido, aparentemente, por el mesodermo que forma somitómeros por debajo del neuroepitelio suprayacente.

Las neuronas motoras para los núcleos craneanos se encuentran dentro del tronco del encéfalo, mientras que los ganglios sensitivos están situados fuera de éste. En consecuencia, la organización de los nervios craneanos es homóloga a la de los nervios raquídeos, aun cuando no todos los nervios craneanos poseen fibras motoras y sensitivas (cuadro 19-1).

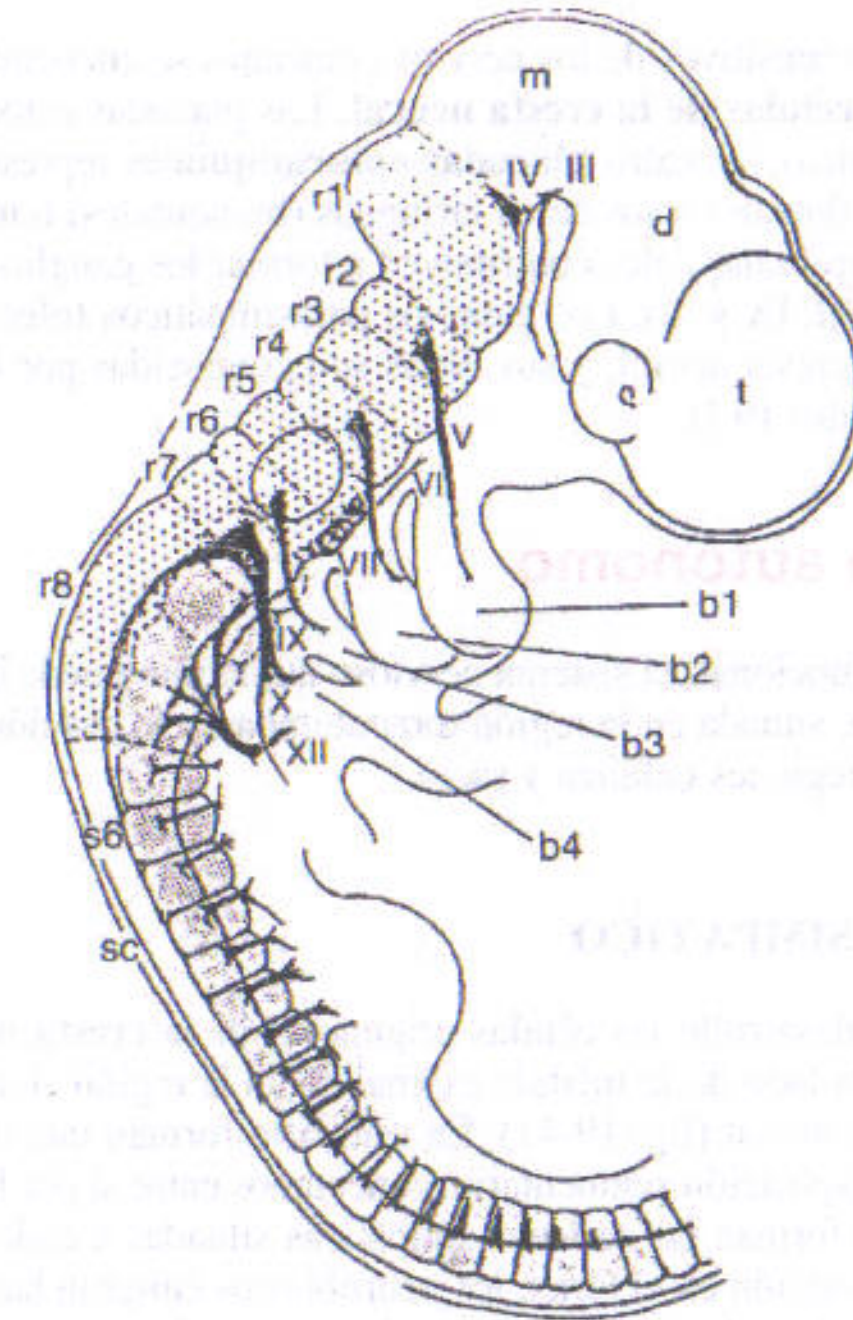


Fig. 19-40. Patrones de segmentación en el encéfalo y el mesodermo que se observan hacia el vigésimo quinto día del desarrollo. El cerebro posterior (punteado grueso) está dividido en 8 rombómeros (r1-r8) y los pares de estas estructuras dan origen a los nervios motores. La segmentación del mesodermo antecede a la del encéfalo. En consecuencia, los somitómeros se forman junto a estructuras del encéfalo, y los somitas (punteado fino) adyacentes a la médula espinal (sc). b1 a b4, arcos laríngeos; d, diencefalo; m, mesencéfalo; s6, somita 6, y t, telencéfalo.

Cuadro 19-1. Origen de los nervios craneanos y su composición

Región encefálica	Nervio craneano	Fibras que los componen
Telencéfalo	Olfatorio (I)	Sensitivas
Diencefalo	Óptico (II)	Sensitivas
Mesencéfalo	Oculomotor (motor ocular común) (III)	Motoras y parasimpáticas
Metencéfalo	Troclear (patético) (IV) (situación definitiva en el mesencéfalo)	Motoras
	Trigémino (V) (los ganglios sensitivos se originan en el metencéfalo y el mielencéfalo, pero después una parte de ellos se localiza en el mesencéfalo)	Sensitivas y motoras
	Abducens (motor ocular externo) (VI)	Motoras
	Facial (VII)	Sensitivas, motoras y parasimpáticas
	Vestibulococlear (VIII)	Sensitivas
Mielencéfalo	Glossofaríngeo (IX)	Sensitivas, motoras y parasimpáticas
	Vago (X)	Sensitivas, motoras y parasimpáticas
	Espinal (accesorio) (XI)	Motoras
	Hipogloso (XII)	Motoras

El origen de los ganglios sensitivos de los nervios craneanos se encuentra en las **placodas ectodérmicas** y en las **células de la cresta neural**. Las placodas ectodérmicas incluyen las placodas nasales, óticas, y cuatro **placodas epibranquiales** representadas por engrosamientos ectodérmicos dorsales a los arcos faríngeos (branquiales) (cuadro 19-2; véase fig. 16-2). Las placodas epibranquiales contribuyen a formar los ganglios de los nervios de los arcos faríngeos (V, VII, IX y X). Los ganglios parasimpáticos (eferente viscerales) derivan de las células de la cresta neural, y sus fibras son conducidas por los nervios craneanos III, VII, IX y X (cuadro 19-1).

Sistema nervioso autónomo

Desde el punto de vista funcional, el sistema nervioso autónomo puede dividirse en dos partes: la porción **simpática**, situada en la región toracolumbar, y la porción **parasimpática**, que se encuentra en las regiones cefálica y sacra.

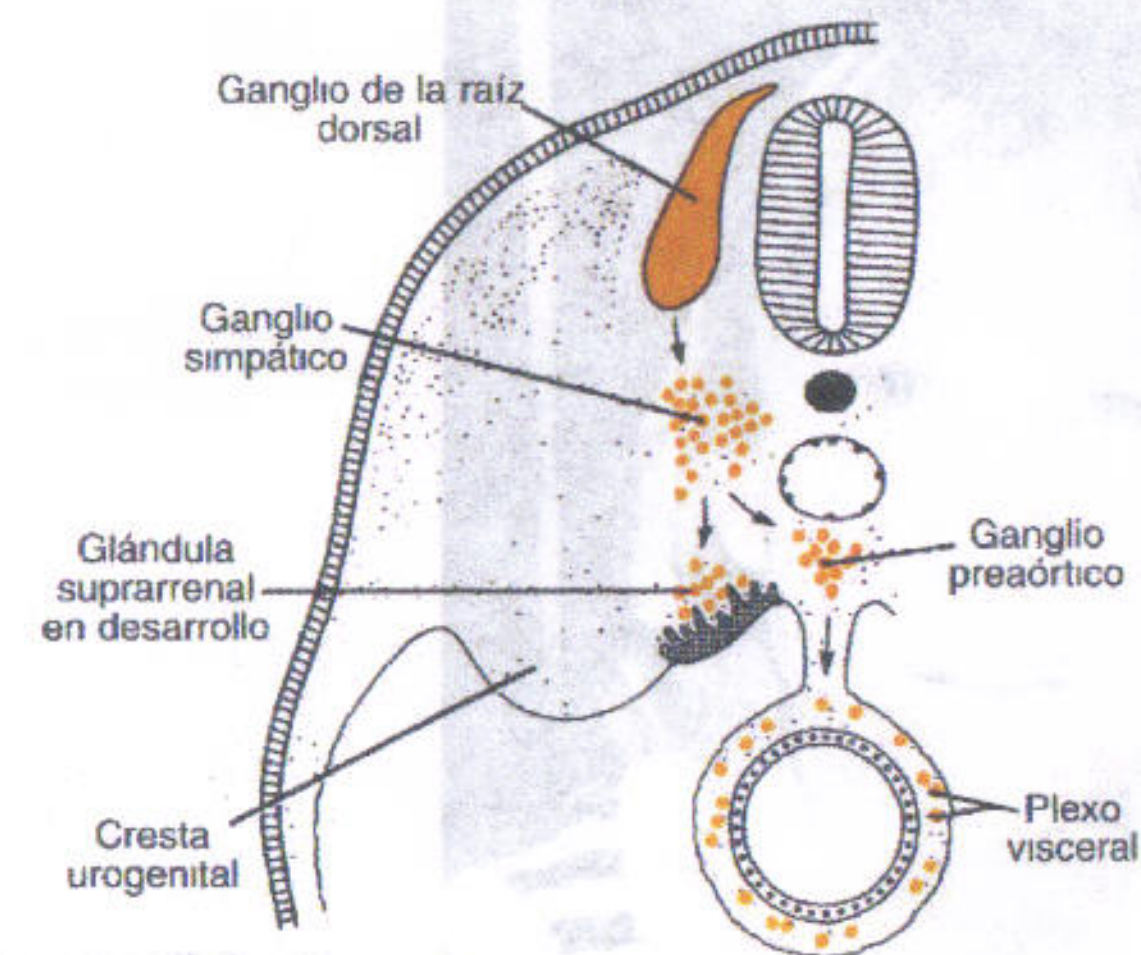
SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO

En la quinta semana de desarrollo las células originarias de la **cresta neural** de la región torácica emigran a cada lado de la médula espinal hacia la región situada inmediatamente por detrás de la aorta dorsal (fig. 19-41). En este sitio forman una cadena bilateral de ganglios simpáticos de disposición segmentaria, conectados entre sí por fibras nerviosas longitudinales. En conjunto forman las cadenas simpáticas situadas a cada lado de la columna vertebral. Desde su posición en el tórax, los neuroblastos emigran hacia las regiones cervical y lumbosacra, y de tal modo extienden las cadenas simpáticas en toda su longitud. Aun cuando en un principio los ganglios tienen disposición segmentaria, ulteriormente no se aprecia esta disposición, sobre todo en la región cervical, por fusión de los ganglios.

Algunos neuroblastos simpáticos emigran por delante de la aorta y forman los **ganglios preaórticos**, tales como los **ganglios celíacos** y **mesentéricos**. Otras células simpáticas emigran hacia el corazón, los pulmones y el aparato gastrointestinal, donde dan origen a los **plexos viscerales simpáticos** (fig. 19-41).

Cuadro 19-2. Contribuciones de las células de la cresta neural y las placodas a los ganglios de los nervios craneanos

Nervio	Ganglio	Origen
Oculomotor (motor ocular común) (III)	Ciliar (visceral eferente)	Cresta neural en la unión entre el cerebro anterior y medio
Trigémino (V)	Trigémino (aferente general)	Cresta neural en la unión entre el cerebro anterior y medio y la placoda trigeminal
Facial (VII)	Superior (aferente general y especial)	Cresta neural del cerebro posterior y primera placoda epibranquial
	Inferior (geniculado) (aferente general y especial)	Primera placoda epibranquial
	Esfenopalatino (eferente visceral)	Cresta neural del cerebro posterior
	Submandibular (eferente visceral)	Cresta neural del cerebro posterior
Vestibulococlear (VIII)	Acústico (coclear) (aferente especial)	Placoda ótica
	Vestibular (aferente especial)	Placoda ótica y cresta neural del cerebro posterior
Glossofaríngeo (IX)	Superior (aferente general y especial)	Cresta neural del cerebro posterior
	Inferior (petroso) (aferente general y especial)	Segunda placoda epibranquial
	Ótico (eferente visceral)	Cresta neural del cerebro posterior
Vago (X)	Superior (aferente general)	Cresta neural del cerebro posterior
	Inferior (nodoso) (aferente general y especial)	Cresta neural del cerebro posterior y tercera y cuarta placodas epibranquiales
	Parasimpático vagal (eferente visceral)	Cresta neural del cerebro posterior

**Fig. 19-41.** Formación de los ganglios simpáticos. Parte de los neuroblastos simpáticos emigran hacia el mesotelio en proliferación para formar la médula de la glándula suprarrenal

Una vez que se han formado las cadenas simpáticas, en la **columna visceroeferente (asta intermedia)** de los segmentos toracolumbares de la médula espinal, se originan fibras nerviosas que penetran en los ganglios de las cadenas (fig. 19-42). Algunas de estas fibras nerviosas establecen sinapsis en el mismo nivel de las cadenas simpáticas o pasan a través de ellas hasta los **ganglios preaórticos o colaterales** (fig. 19-42). Son las llamadas **fibras preganglionares**, que poseen vaina de mielina y estimulan las células del ganglio simpático. Pasan de los nervios raquídeos a los ganglios simpáticos y forman los llamados **ramos comunicantes blancos**. Dado que la columna visceroeferente se extiende únicamente desde el primer segmento torácico hasta el segundo o tercero lumbar de la médula espinal, los ramos blancos sólo se observan en estos niveles.

Los axones de las células del ganglio simpático se denominan **fibras posganglionares** y carecen de vaina de mielina. Se dirigen hacia otros niveles de la cadena simpática o se

extienden hasta el corazón, los pulmones y el aparato gastrointestinal (*líneas entrecortadas* en la fig. 19-42). Otras fibras, llamadas **ramos comunicantes grises**, van desde la cadena simpática hacia los nervios raquídeos y desde allí hacia los vasos sanguíneos periféricos, el pelo y las glándulas sudoríparas. Los ramos comunicantes grises se encuentran en todos los niveles de la médula espinal.

Glándula suprarrenal

La glándula suprarrenal se desarrolla a partir de dos componentes: a) una porción mesodérmica que forma la **corteza**, y b) una porción ectodérmica que origina la **médula**.

Durante la quinta semana de desarrollo, las células mesoteliales situadas entre la raíz del mesenterio y la gónada en desarrollo comienzan a proliferar y se introducen en el mesénquima subyacente (fig. 19-41). Allí se diferencian en órganos acidófilos voluminosos que forman la **corteza fetal o primitiva** de la glándula suprarrenal (fig. 19-43A). Poco después, una segunda oleada de células que provienen del mesotelio penetra en el mesénquima y rodea a la masa celular acidófila original. Estas células, más pequeñas que las de la primera oleada, forman posteriormente la **corteza definitiva** de la glándula (fig. 19-43A y B). Después del nacimiento la corteza fetal experimenta regresión rápida, excepto en su capa más externa, la cual se convierte por diferenciación en la zona reticular. La estructura característica adulta de la corteza sólo se alcanza al acercarse la pubertad.

Mientras se está formando la corteza fetal, las células originarias del sistema simpático (**células de la cresta neural**) invaden su cara medial, donde se disponen en cordones y acúmulos. Estas células dan origen a la médula de la glándula suprarrenal. Con sales crómicas se tiñen de color amarillo pardusco y por eso se las llama **células cromafines** (fig. 19-43). Durante la vida embrionaria las células cromafines se hallan muy dispersas por el embrión, pero en el adulto el único grupo que persiste se encuentra en la médula de las glándulas suprarrenales.

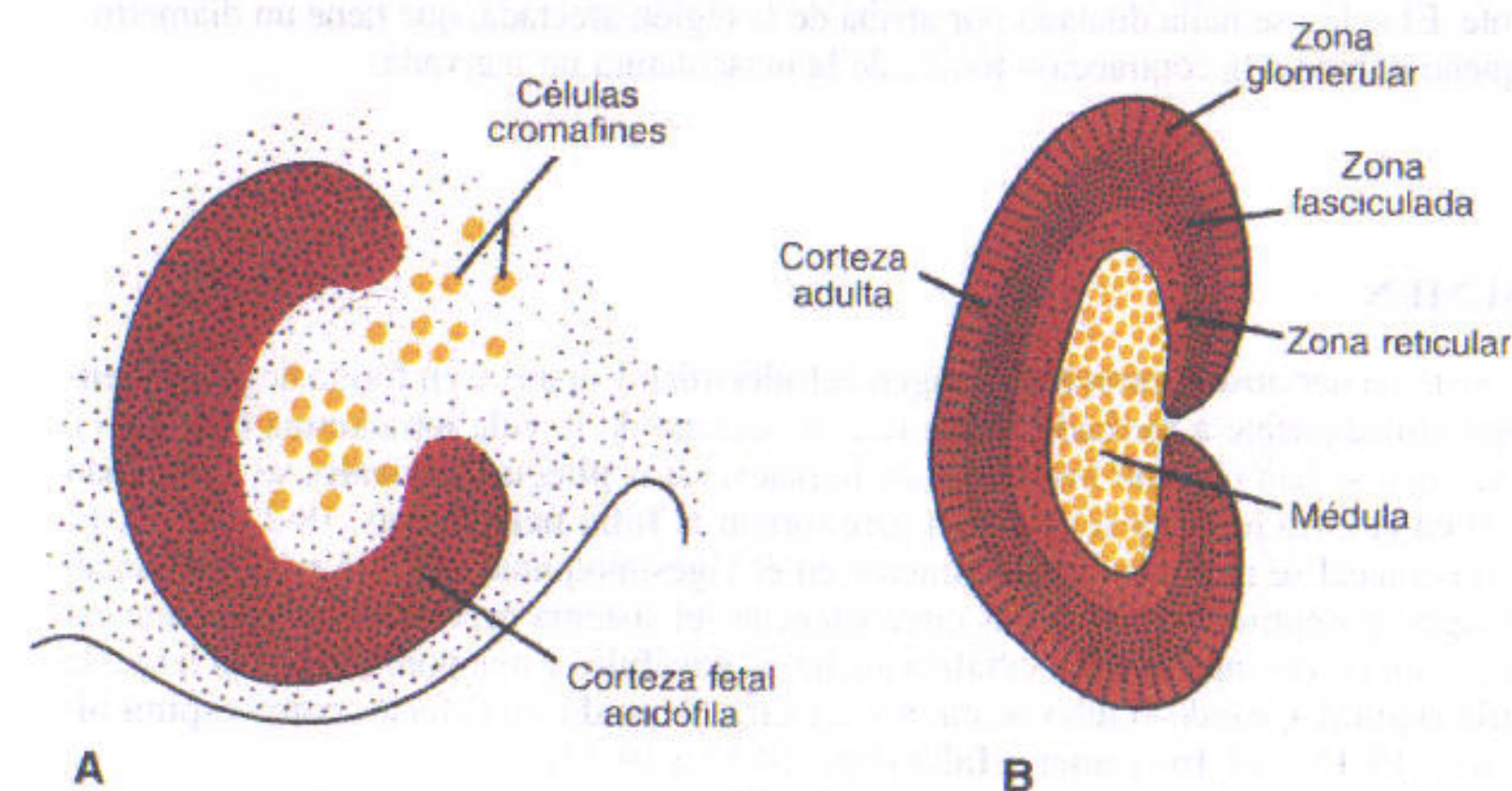


Fig. 19-43. A. Células cromafines (simpáticas) que se introducen en la corteza fetal de la glándula suprarrenal. B. En etapa más avanzada del desarrollo, la corteza definitiva rodea a la médula casi por completo.

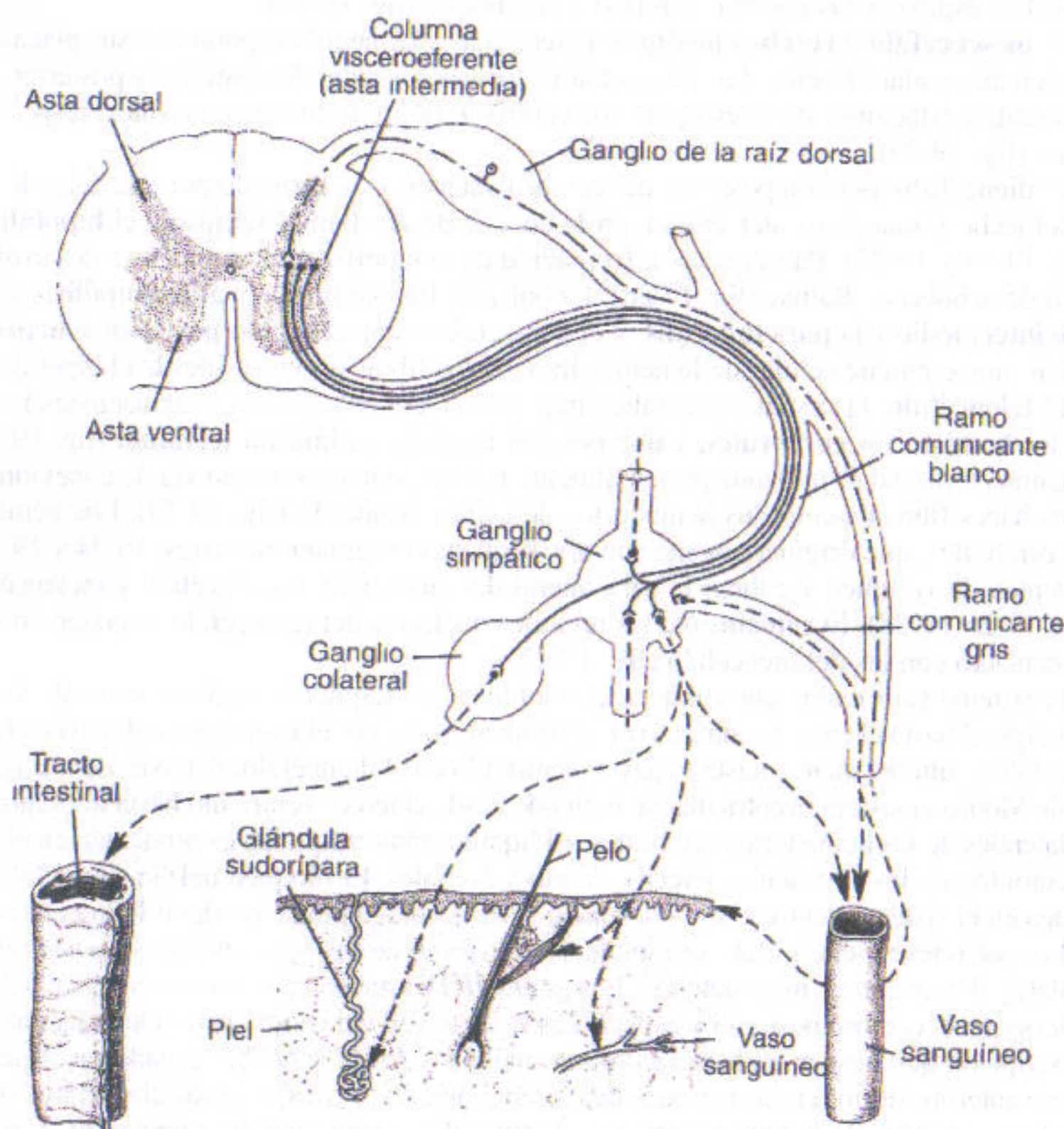


Fig. 19-42. Relación que guardan las fibras nerviosas preganglionares y posganglionares del sistema nervioso simpático con los nervios raquídeos o espinales. Obsérvese el origen de las fibras preganglionares en la columna visceroeferente de la médula espinal.

SISTEMA NERVIOSO PARASIMPÁTICO

Las neuronas del tronco encefálico y la región sacra de la médula espinal dan origen a **fibras parasimpáticas preganglionares**. Las fibras de los núcleos del tronco encefálico discurren por los **nervios oculomotor (III), facial (VII), glossofaríngeo (IX) y vago (X)**. Las **fibras posganglionares** se originan en neuronas (ganglios) derivadas de las **células de la cresta neural** y se dirigen hacia las estructuras que inervan (músculos del iris, glándulas salivales, vísceras, etc.).

ORIENTACIÓN CLÍNICA

Megacolon congénito (enfermedad de Hirschsprung)

El megacolon congénito (enfermedad de Hirschsprung) es el resultado de una falla en la migración de las células de la cresta neural hacia parte o toda la pared del colon y el recto, y como consecuencia no se forman en esta región los ganglios parasimpáticos. La mayor parte de los casos familiares de enfermedad de Hirschsprung se deben a mutaciones en el **gen RET**, que codifica para un **receptor tirosina cinasa** de la membrana celular. Este gen ubicado sobre el cromosoma 10q11 es esencial para la migración de la célula de la cresta neural. El ligando para el receptor, a través del cual migran las células de la cresta, es un **factor de crecimiento neurotrófico derivado de la célula glial (GDNF)** secretado por las células mesenquimáticas. Luego, las interacciones ligando-receptor regulan la migración de las células de la cresta. En consecuencia, si hay anomalías en el receptor, la migración es inhibida y no se forman ganglios parasimpáticos en las áreas afectadas. En casi la totalidad de los casos está afectado el recto y en un 80% de los lactantes la enfermedad afecta al recto y al colon sigmoide. Las porciones transversa y ascendente del colon están comprometidas en un 10 a 20% de los casos únicamente. El colon se halla dilatado por arriba de la región afectada, que tiene un diámetro pequeño debido a la contracción tónica de la musculatura no inervada.

RESUMEN

El sistema nervioso central tiene **origen ectodérmico** y aparece en forma de **placa neural** aproximadamente a mediados de la tercera semana de la vida intrauterina (fig. 19-1). Una vez que se han plegado los bordes de la placa, estos **pliegues neurales** se aproximan entre sí en la línea media y se fusionan para formar el **tubo neural** (figs. 19-2 y 19-3). El extremo craneal se cierra aproximadamente en el vigesimoquinto día y el extremo caudal en el vigesimoséptimo día. En estas circunstancias, el sistema nervioso central es una estructura tubular con una porción cefálica ancha, el **encéfalo**, y una porción caudal larga, la **médula espinal**. Cuando el tubo neural no se cierra, se producen defectos como **espina bífida** (figs. 19-15 y 19-16) y **anencefalia** (figs. 19-35 a 19-37).

La **médula espinal** forma el extremo caudal del sistema nervioso central y se caracteriza por la **placa basal**, que contiene las **neuronas motoras**; la **placa alar**, para las **neuronas sensitivas**, y la **placa del piso** y la **del techo**, que son láminas que conectan ambos lados (fig. 19-8). **SHH** ventraliza al tubo neural en la región de la médula espinal e induce la

formación de las placas del piso y basales. Las **proteínas morfogenéticas del hueso 4 y 7**, expresadas en el ectodermo no neural, mantienen y regulan en más la expresión de **PAX3** y **PAX7** en las placas del techo y alares.

El **encéfalo** constituye la porción craneal del sistema nervioso central y, en su origen, consta de tres vesículas: el **rombencéfalo** (cerebro posterior), el **mesencéfalo** (cerebro medio) y el **prosencefalo** (cerebro anterior).

El **rombencéfalo** está dividido en: a) el **mielencéfalo**, que da origen al **bulbo raquídeo** (esta región posee una placa basal para las neuronas eferentes viscerales y somáticas y una placa alar para las neuronas aferentes viscerales y somáticas) (fig. 19-18), y b) el **metencéfalo**, con sus placas basal (eferente) y alar (aferente) típicas (fig. 19-19). Además, esta vesícula encefálica da origen al **cerebelo** (fig. 19-20), centro de coordinación de la postura y el movimiento, y el **punteo o protuberancia**, que es la vía para las fibras nerviosas entre la médula espinal y las cortezas cerebral y cerebelosa (fig. 19-19).

El **mesencéfalo** o **cerebro medio** se parece más a la médula espinal con sus placas basal eferente, y alar aferente. Las placas alares forman los colículos anterior y posterior, que representan estaciones de relevo para los centros reflejos auditivos y visuales, respectivamente (fig. 19-23).

El **diencéfalo**, porción posterior del cerebro anterior, está formado por una delgada placa del techo y una placa alar gruesa, en la cual se desarrollan el **tálamo** y el **hipotálamo** (figs. 19-24 y 19-25). Participa en la formación de la hipófisis que también se desarrolla a partir de la bolsa de Rathke (fig. 19-26). La bolsa de Rathke forma la **adenohipófisis**, el **lóbulo intermedio** y la **pars tuberalis**, y el diencéfalo forma el **lóbulo posterior** o **neurohipófisis**, que contiene células de la neuroglia y recibe fibras nerviosas desde el hipotálamo.

El **telencéfalo**, la vesícula encefálica más rostral, consiste en dos evaginaciones laterales, los **hemisferios cerebrales**, y una porción mediana, la **lámina terminal** (fig. 19-27). La lámina terminal es utilizada principalmente por las comisuras como vía de conexión para los haces fibrosos entre los hemisferios derecho e izquierdo (fig. 19-29). Los hemisferios cerebrales, que originariamente son dos pequeñas evaginaciones (figs. 19-24 y 19-25), aumentan de volumen y cubren la cara lateral del diencéfalo, mesencéfalo y metencéfalo (figs. 19-26-19-28). Eventualmente las regiones nucleares del telencéfalo se ponen en íntimo contacto con las del diencéfalo (fig. 19-27).

El sistema ventricular, que contiene el líquido cefalorraquídeo, va desde la luz de la médula espinal hasta el cuarto ventrículo en el rombencéfalo, por el estrecho conducto en el mesencéfalo y, ulteriormente, hasta el tercer ventrículo en el diencéfalo. A través de los agujeros de Monro el sistema ventricular se extiende desde el tercer ventrículo hasta los ventrículos laterales de los hemisferios cerebrales. El líquido cefalorraquídeo es producido en el plexo coroideo de los ventrículos tercero, cuarto y laterales. El bloqueo del líquido cefalorraquídeo en el sistema ventricular o el espacio subaracnoideo puede producir hidrocefalia.

Los patrones en el encéfalo se establecen a lo largo de los ejes anteroposterior (craneo-caudal) y dorsoventral (mediolateral). Los **genes HOX** establecen el patrón en el eje anteroposterior en el cerebro posterior y especifican la identidad del rombómero. Otros factores de transcripción que poseen un homeodominio, incluidos **LIM1** y **OTX2**, establecen el patrón del eje anteroposterior en las regiones del cerebro anterior y medio. Otros dos centros organizadores, el **rebordo neural anterior** y el **istmo del rombencéfalo**, secretan **FGF-8** que funciona como una señal inductora para estas áreas. En respuesta a este factor de crecimiento, el extremo craneal del cerebro anterior expresa **BFI**, que regula el desarrollo del telencéfalo, y el istmo expresa los **genes engrailed** que regulan la diferenciación del cerebelo y de la placa del techo del cerebro medio. Como sucede a lo largo del sistema nervioso central, **SHH**, secretado por la placa precordial y la notocorda, ventraliza las áreas del cerebro

anterior y medio. Las **proteínas morfogenéticas del hueso 4 y 7**, secretadas por el ectodermo no neural, inducen y mantienen la expresión de genes que producen dorsalización.

PROBLEMAS A RESOLVER

1. ¿En qué se asemejan los nervios craneanos y los nervios espinales o raquídeos? ¿En qué se diferencian?
2. ¿A qué nivel de la columna vertebral se realiza la punción raquídea? Desde el punto de vista embriológico ¿por qué esto es posible?
3. ¿Cuál es la base embriológica de la mayor parte de los defectos del tubo neural? ¿Se puede hacer el diagnóstico prenatal? ¿Existen medios para prevenirlos?
4. Una ecografía tomada en período prenatal reveló un feto con cabeza grande y expansión de ambos ventrículos laterales. ¿Cómo se denomina esta anomalía y cuáles pueden haber sido sus causas?

Lecturas sugeridas

- Chiang C, et al. Cyclopia and defective axial patterning in mice lacking *sonic hedgehog* gene function. *Nature* 383 407, 1996
- Dehart DB, Lanoue L, Tint GS, Sulik KK. Pathogenesis of malformations in a rodent model for Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet* 68 328, 1997
- Geelen JAG, Langman J. Closure of the neural tube in the cephalic region of the mouse embryo. *Anat Rec* 189 625, 1977
- Hennrichsen K, Mestres P, Jacob HJ. Morphological aspects of the pharyngeal hypophysis in human embryos. *Acta Morphol Neerl Scand* 24 235, 1986

Parte III

Apéndice

Respuestas a los problemas

CAPÍTULO 1

1. La causa más común del número anormal de cromosomas es la no disyunción durante la meiosis o la mitosis. Por razones que se desconocen, los cromosomas no se separan durante la división celular. La no disyunción durante la meiosis I o II hace que la mitad de los gametos no tengan copia y la otra mitad tenga dos copias de un cromosoma. Si se produce la fecundación entre un gameto que carece de cromosoma y otro normal, el resultado es una monosomía; cuando el hecho ocurre entre un gameto con dos copias y otro normal, la consecuencia es una trisomía. La trisomía 21 (síndrome de Down) es la anomalía numérica más común que provoca defectos congénitos (retardo mental, facies anormal, malformaciones cardíacas), y por lo general se debe a la no disyunción en la madre; es más frecuente en los hijos de mujeres que superan los 35 años, lo cual refleja el hecho de que el riesgo de no disyunción meiótica aumenta con la edad materna. Otras trisomías que ocasionan síndromes de desarrollo anormal comprenden a los cromosomas 8, 9, 13 y 18. Las monosomías que afectan a los cromosomas autosómicos son fatales, mientras que la monosomía del cromosoma X (síndrome de Turner) es compatible con la vida. Esta condición por lo común (80%) es consecuencia de la no disyunción en el período de meiosis de los cromosomas del padre y se caracteriza por infertilidad, baja estatura, membrana cervical y otros defectos. El cariotipo de las células embrionarias obtenidas mediante amniocentesis o biopsia de las vellosidades coriónicas (véanse "Orientaciones clínicas" en el cap. 6) permite detectar las anomalías cromosómicas en el período prenatal.
2. El cromosoma se rompe formando trozos de cromosomas que pueden provocar monosomías o trisomías parciales o pueden unirse (por traslocación) a otros cromosomas. La traslocación de una parte del cromosoma 21 al cromosoma 14, por ejemplo, es la causa del 4% aproximadamente de los casos de síndrome de Down. Los cromosomas pueden ser alterados también por mutaciones de un solo gen. El riesgo de anomalías cromosómicas aumenta con la edad avanzada de la madre o del padre (más de 35 años).
3. El mosaicismo es un estado en el cual la persona tiene dos líneas celulares o más, que derivan de un cigoto único pero que tienen diferentes características genéticas. Las distintas líneas celulares pueden originarse por mutación o por no disyunción mitótica durante la segmentación, como en algunos casos de síndrome de Down.

CAPÍTULO 2

1. En el 20% aproximadamente de los matrimonios existe infertilidad. En la mujer, una de las principales causas de infertilidad es la obstrucción de las trompas uterinas (de Fallo-

pio) debido a la formación de tejido cicatrizal por enfermedad inflamatoria de la pelvis a repetición; en el hombre, la causa principal es un bajo recuento de espermatozoides. Las técnicas de fecundación in vitro pueden solucionar estos problemas, aun cuando la tasa de éxitos es baja (20%, aproximadamente).

2. Las enfermedades inflamatorias pelvianas, como la gonorrea, son una causa importante de obstrucción de las trompas uterinas. Aun cuando la paciente puede estar curada, el proceso cicatrizal obstruye la luz de las trompas e impide el paso de los espermatozoides hasta el ovocito, y la salida del ovocito hacia la cavidad uterina. La fecundación in vitro puede superar esta dificultad mediante la fecundación de ovocitos en cultivo y su transferencia al útero de la misma mujer, para su implantación. No ofrecen las mismas posibilidades otros programas alternativos, como la **transferencia intratubaria del gameto (GIFT)** y la transferencia intratubaria del cigoto (ZIFT), ya que ambas técnicas requieren que las trompas uterinas se encuentren permeables.

CAPÍTULO 3

1. La segunda semana es conocida como la semana de los dos porque el trofoblasto se diferencia en dos capas, el sincitiotrofoblasto y el citotrofoblasto; el embrioblasto se diferencia en dos capas, el epiblasto y el hipoblasto; el mesodermo extraembrionario se separa en dos capas, la esplacnopleura y la somatopleura; y se forman dos cavidades: la cavidad amniótica y la del saco vitelino.
2. No se ha aclarado por qué el producto de la concepción no es rechazado por el sistema inmunológico materno. Evidencia reciente sugiere que la secreción de moléculas inmunosupresoras, como las citocinas y las proteínas, y la expresión de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad no reconocibles protegen al producto de la concepción del rechazo. A veces, las respuestas inmunológicas de la madre afectan desfavorablemente al embarazo, como en algunos casos de enfermedad autoinmune. En consecuencia, las pacientes con lupus eritematoso sistémico tienen un bajo rendimiento reproductor y antecedentes de abortos espontáneos múltiples. No obstante, no se ha demostrado de manera concluyente que los anticuerpos maternos puedan ocasionar defectos congénitos.
3. En algunos casos el tejido trofoblástico es el único tejido presente en el útero, y no se encuentran células derivadas del embrión o su cantidad es reducida. Esta condición se denomina mola hidatidiforme, la cual, por su origen trofoblástico, secreta gonadotropina coriónica humana (hCG) y simula las etapas iniciales del embarazo. La mayoría de las molas son abortadas al comienzo del embarazo, pero las que contienen restos de un embrión pueden persistir hasta el segundo trimestre. Cuando después de un aborto espontáneo o la extirpación quirúrgica de una mola quedan trozos de trofoblasto, las células pueden continuar su proliferación y formar tumores que reciben el nombre de molas invasivas o coriocarcinoma. Como el desarrollo inicial del trofoblasto es controlado por los genes paternos, se considera que el origen de las molas podría ser la fecundación de un ovocito carente de núcleo.
4. El diagnóstico más probable es un embarazo ectópico en la trompa de Falopio, que puede ser confirmado mediante ecografía. La implantación en la trompa uterina se debe al transporte deficiente del cigoto y ello puede ser consecuencia del proceso de cicatrización que obstruye en parte la luz de la trompa. Al igual que con el síndrome de Down, la frecuencia de embarazo ectópico es mayor cuando la edad de la madre supera los 35 años.

CAPÍTULO 4

1. Lamentablemente, el consumo de alcohol en grandes cantidades en cualquier período del embarazo puede afectar de manera adversa el desarrollo del embrión. En este caso, la mujer expuso al embrión durante la tercera semana de la gestación (suponiendo que la fecundación se produjo en un punto intermedio del ciclo menstrual), en el momento de la gastrulación. Este período es especialmente vulnerable a los efectos del alcohol y puede producirse el síndrome alcohólico fetal (retardo mental, facies anormal) (véase cap. 6). Aun cuando este síndrome es más común en la descendencia de alcohólicos, no se han establecido los niveles *inocuos* para la embriogénesis de la concentración de alcohol en la sangre. Por lo tanto, como el alcohol origina defectos congénitos y es la causa principal de retardo mental, se recomienda a las mujeres que planifican un embarazo o que están embarazadas, que se abstengan de consumir alcohol.
2. La masa podría ser un teratoma sacrococcígeo. Estos tumores aparecen como vestigios de la línea primitiva y por lo general se presentan en la región sacra. El término *teratoma* se refiere al hecho de que el tumor contiene diferentes tipos de tejidos. Como deriva de la línea primitiva, que contiene células de las tres capas germinativas, puede haber tejidos de origen ectodérmico, mesodérmico o endodérmico. Los tumores son tres veces más comunes en mujeres que en varones.
3. El niño tiene una forma grave de disgenesia caudal denominada sirenomelia (semejante a una sirena). Existen diferentes grados de este defecto que probablemente se deban a anomalías de la gastrulación en los segmentos caudales. En un principio se denominó síndrome de regresión caudal, pero resulta claro que las estructuras no han experimentado regresión, sino que simplemente no se formaron. El síndrome, denominado también agenesia caudal y agenesia sacra, se caracteriza por diversos grados de flexión, inversión, rotación lateral y ocasionalmente fusión de los miembros inferiores, defectos en las vértebras lumbares y sacras, agenesia renal, ano imperforado, y agenesia de estructuras genitales internas excepto los testículos y los ovarios. Se desconoce la etiología de este síndrome, que se presenta esporádicamente pero con mayor frecuencia en los hijos de madres diabéticas.
4. Este paciente tiene una secuencia de lateralidad de tipo izquierda y puede ser evaluada por los defectos adicionales. El lado predominante anormal es establecido en el momento de la formación de la línea primitiva (gastrulación) y es regulado por genes, como *sonic hedgehog* y *nodal*, que se encuentran restringidos en su expresión. Con frecuencia la reversión parcial de la asimetría izquierda-derecha se asocia más con otros defectos que con una asimetría completa (*situs inversus*).

CAPÍTULO 5

1. El desarrollo embrionario durante la tercera a la octava semana es crítico porque en este período se establecen las poblaciones celulares responsables de la formación de los órganos y es cuando se están formando los esbozos de los órganos. Al principio de la tercera semana comienza la gastrulación que proporciona células que constituyen las tres capas germinativas responsables de la organogénesis. Hacia el final de la tercera semana se inicia la diferenciación del sistema nervioso central y en el curso de las 5 semanas siguientes quedarán establecidos todos los esbozos de los principales sistemas orgánicos. En ese momento las células se encuentran en proceso de proliferación rápida y

se producen interacciones célula a célula que son críticas. Estos fenómenos son particularmente sensibles al efecto adverso de factores externos como riesgos ambientales, agentes farmacológicos y abuso de drogas. En consecuencia, la exposición a estos factores puede provocar anomalías a las que se denomina defectos de nacimiento o anomalías del desarrollo.

CAPÍTULO 6

1. Los defectos del tubo neural, como la espina bífida y la anencefalia, producen niveles elevados de α -fetoproteína (AFP), lo mismo que defectos abdominales como gastrosquisis y onfalocele. Los niveles séricos maternos de AFP también están aumentados y pueden servir de parámetro en estudios de detección, que se confirmarán con amniocentesis. También se utiliza la ecografía para confirmar el diagnóstico.
2. Dado que el síndrome de Down es una anomalía cromosómica que por lo general tiene como base una trisomía 21 (véase cap. 1), se pueden obtener células para el análisis cromosómico por medio de amniocentesis o biopsia de las vellosidades coriónicas. Este último procedimiento ofrece la ventaja de poder disponer de cantidad suficiente de células para su análisis inmediato, mientras que las obtenidas por medio de amniocentesis, que por lo común no se realiza antes de las 14 semanas de gestación, deben ser cultivadas durante 2 semanas, aproximadamente, para tener así una cantidad suficiente. El riesgo de pérdida fetal por biopsia de vellosidades coriónicas es del 1%, aproximadamente dos veces más que el riesgo que acompaña a la amniocentesis.
3. El estado del feto es fundamental para el manejo del embarazo, el parto y los cuidados posnatales. El tamaño, la edad y la posición del feto son importantes para determinar el momento y la modalidad de parto. Es importante conocer si existen o no defectos congénitos para planificar la atención posnatal del recién nacido. Las pruebas para establecer el estado fetal están determinadas por los antecedentes maternos y por los factores que aumentan el riesgo, como la exposición a agentes teratógenos, anomalías cromosómicas en cualquiera de los padres, edad avanzada de la madre o el nacimiento de un hermano mayor con algún defecto congénito.
4. Los factores que influyen sobre la acción de un agente teratógeno son: a) el genotipo de la madre y el producto de la concepción, b) la dosis y el tiempo de exposición al agente, y c) la etapa de la embriogénesis durante la cual tiene lugar la exposición. La mayoría de las malformaciones más importantes son producidas durante el período embrionario (período teratogénico) que comprende de la tercera a la octava semana de la gestación. Sin embargo, los períodos anteriores, incluyendo el período de preimplantación, y después de la octava semana (período fetal), también son susceptibles. El encéfalo, por ejemplo, es sensible a factores adversos durante todo el período fetal. En consecuencia, ningún período del embarazo está exento por completo del riesgo teratogénico de algunos factores.
5. La mujer está en lo cierto: las drogas pueden ser teratógenas. Sin embargo, también se sabe que una hipertermia grave ocasiona defectos del tubo neural (espina bífida y anencefalia en este período de la gestación). Por lo tanto, es necesario sopesar los riesgos de potencial teratogenicidad de un agente antipirético con bajo potencial teratogénico, como la aspirina (en pequeñas dosis) y el riesgo de la hipertermia. Es interesante notar que algunas anomalías del desarrollo han sido asociadas con la hipertermia inducida por baños sauna. No existe información suficiente con respecto a la hipertermia inducida por el ejercicio y su efecto sobre los defectos congénitos, pero la actividad física intensa (ca-

rreras de maratón) eleva la temperatura corporal de modo apreciable y por eso debe evitarse durante el embarazo.

6. Debido a que más del 50% de los embarazos no son planificados, todas las mujeres en edad de tener hijos deberían consumir 400 μ g de ácido fólico diariamente como un suplemento para prevenir defectos del tubo neural. Si una mujer no ha tomado folato y está planificando un embarazo, debería comenzar el suplemento dos meses previos a la concepción y continuar a lo largo de toda la gestación. El ácido fólico, que no es tóxico, aun en altas dosis, puede prevenir en más de un 70% los defectos del tubo neural, y los defectos cardíacos troncoconales y las hendiduras faciales.
7. Son válidas las preocupaciones de esta mujer, ya que los hijos de madres diabéticas insulino dependientes tienen una incidencia mayor de defectos congénitos, entre los que se incluye un amplio espectro de anomalías de menor o mayor importancia. Sin embargo, si se pone a la madre bajo un estricto control metabólico con inyecciones de insulina múltiples antes de la concepción, se reduce considerablemente la incidencia de anomalías y se le ofrece la oportunidad de un embarazo normal. Un cuadro parecido se presenta en mujeres con fenilcetonuria. En estas pacientes un manejo estricto de la enfermedad antes de la concepción elimina prácticamente el riesgo de defectos congénitos en sus hijos. Ambas situaciones destacan la necesidad de planificar el embarazo y de evitar la exposición a agentes potencialmente teratógenos, sobre todo durante las 8 primeras semanas de la gestación, período en el que se originan la mayor parte de los defectos.

CAPÍTULO 7

1. El exceso de líquido amniótico se denomina hidramnios o polihidramnios, y muchas veces (35%) su causa es desconocida (idiopático). Sin embargo, un alto porcentaje (25%) se relaciona con diabetes materna y con defectos congénitos que interfieren con la capacidad de deglución del feto, como atresia esofágica y anencefalia.
2. No. No está en lo cierto. La placenta no actúa como una barrera completa y muchos compuestos la atraviesan libremente, sobre todo las sustancias lipofílicas como el tolueno y el alcohol. Además, durante los primeros períodos del embarazo la placenta no se ha desarrollado por completo, y el embrión es especialmente vulnerable. Estas primeras semanas también son muy sensibles a los efectos adversos de compuestos como el tolueno, que ocasiona embriopatía por tolueno.

CAPÍTULO 8

1. Las suturas craneanas son regiones fibrosas entre los huesos planos del cráneo. Estas regiones membranosas que se encuentran entre los huesos planos se denominan fontanelas, la más grande de las cuales es la fontanela anterior (o punto blando). Estas suturas y fontanelas permiten: a) el modelado de la cabeza cuando pasa por el canal de parto y b) el crecimiento del cerebro. El desarrollo del cráneo continúa durante el período posnatal a medida que el cerebro aumenta de volumen y alcanza el máximo durante los 2 primeros años de la vida. El cierre prematuro de una sutura, o más de una (craneosinostosis), provoca deformaciones de la cabeza de acuerdo con la sutura que ha resultado comprometida. A menudo la craneosinostosis se acompaña de otros defectos esqueléticos, y hay pruebas que indican que en su etiología tienen un papel importante los factores genéticos (véase cuadro 8-1).

2. Los defectos de los huesos largos y de los dedos están acompañados con frecuencia por otros defectos congénitos y deben servir como indicio para llevar a cabo un examen completo de todos los sistemas del organismo. Un conjunto de defectos que se presentan simultáneamente y que tienen una etiología común se denominan síndromes, y de ellos forman parte por lo común las anomalías de los miembros, en especial del radio y de los dedos. El diagnóstico de síndromes es importante para determinar los riesgos de recurrencias y, en consecuencia, aconsejar a los padres con respecto a futuros embarazos.
3. La formación de las vértebras es un proceso complejo que comprende el crecimiento y la fusión de la porción caudal de un esclerotoma con la porción craneal del adyacente. Por eso no llama la atención que se produzcan defectos que ocasionan fusiones, y aumento o disminución del número de vértebras (síndrome de Klippel-Feil). En algunos casos se forma únicamente la mitad de una vértebra (hemivértebra), lo que provoca asimetría y curvatura lateral de la columna vertebral (escoliosis). Los genes *HOX* (de caja homeótica) que establecen el patrón de la vértebra pueden tener mutaciones que provoquen que una parte de ésta no se forme apropiadamente. La escoliosis puede ser causada también por debilidad de los músculos de la espalda.

CAPÍTULO 9

1. Las células musculares derivan desde las regiones dorsolateral y dorsomedial del somita. Las células dorsolaterales expresan *MyoD* y migran tempranamente para formar los músculos derivados del hipómero. Estos músculos incluyen aquellos del miembro y de la pared corporal. Las células dorsomediales expresan *Myf5*, migran cerca de las células que forman el dermatomo y forman los músculos derivados del epímero. Éstos son los músculos extensores de la columna vertebral.
2. El defecto más probable es la ausencia parcial o completa del músculo pectoral mayor, que recibe el nombre de anomalía de Poland. Esta anomalía se acompaña a menudo de acortamiento de los dedos (braquidactilia) y fusión digital (sindactilia). La falta del músculo pectoral mayor afecta poco a la función, o no lo hace en absoluto, puesto que es compensada por otros músculos.
3. El patrón de formación de los músculos depende del tejido conectivo que se forma a partir de los fibroblastos. En la cabeza, con su modelo complicado de músculos de la expresión facial, el patrón de su formación está dirigido por las células de la cresta neural; en las regiones cervical y occipital lo hace el tejido conectivo de los somitas, y en la pared corporal y las extremidades, la hoja somática del mesodermo.
4. La inervación para los músculos deriva del nivel vertebral en los que la célula muscular se origina, y su relación se mantiene independientemente del lugar al cual las células migran. De este modo los mioblastos que forman el diafragma se originan desde los segmentos cervicales 3, 4 y 5, migran a la región torácica, y llevan sus nervios con ellos.

CAPÍTULO 10

1. La falta de cierre del canal pericardioperitoneal izquierdo por la membrana pleuroperitoneal del mismo lado es la causa del defecto. Este canal tienen una dimensión mayor en el lado izquierdo que en el derecho, se cierra más tarde y, por lo tanto, puede ser más susceptible a anomalías. El grado de hipoplasia de los pulmones, como consecuencia de

la compresión ejercida por las vísceras abdominales, determina el destino del niño. El tratamiento requiere la reparación quirúrgica del defecto y se han realizado intentos para corregir la malformación dentro del útero.

2. El defecto es una gastrosquisis. Ésta se produce por una debilidad en la pared corporal provocada por la regresión de la vena umbilical derecha. Debido a que el intestino no es cubierto por amnios, éste podría volverse necrótico por la exposición al líquido amniótico. Esto es también posible porque las asas intestinales se enrollan alrededor de sí mismas (vólvulo), bloqueando su propio suministro sanguíneo y provocando un infarto. La gastrosquisis no está asociada con anomalías genéticas o con otros defectos congénitos. Por esta razón, si el daño del intestino no es demasiado extenso, el grado de supervivencia es bueno.

CAPÍTULO 11

1. En el barrido ecográfico del corazón se trata de obtener la visión de las cuatro cámaras. Éstas se hallan divididas por el tabique interauricular hacia arriba, el tabique interventricular hacia abajo y las almohadillas endocárdicas que rodean a los canales auriculoventriculares lateralmente. En conjunto, estas estructuras forman una cruz cuya integridad se puede ver fácilmente mediante ecografía. Sin embargo, en este caso, el feto tiene, con toda probabilidad, una comunicación interventricular en la porción membranosa del tabique, que es la anomalía cardíaca más frecuente. También se debe controlar con todo cuidado la integridad de los vasos, puesto que el tabique troncoconal que divide los canales aórtico y pulmonar debe estar en contacto con la región de la porción membranosa del tabique interventricular para que esta estructura se desarrolle normalmente.
2. Dado que las células de la cresta neural contribuyen en gran medida al desarrollo de la cara y a la porción troncal del tabique troncoconal, es probable que estas células hayan sufrido algún tipo de lesión. Puede ser que las células de la cresta no hayan emigrado hacia estas regiones, no hayan proliferado o hayan sido destruidas. El ácido retinoico (vitamina A) es un potente teratógeno que tiene por blanco las células de la cresta neural entre otras poblaciones celulares. Pero como los retinoides son agentes eficaces para el tratamiento del acné, afección común en mujeres jóvenes en edad fértil, deberá tenerse mucho cuidado antes de prescribirlos a este grupo de pacientes.
3. El tejido de las almohadillas endocárdicas es esencial para el desarrollo adecuado de estas estructuras. En el canal auriculoventricular común, las almohadillas endocárdicas superior, inferior y las dos laterales dividen el orificio y contribuyen a la formación de las válvulas mitral y tricúspide en los canales auriculoventricular izquierdo y derecho, respectivamente. Además, las almohadillas superior e inferior son esenciales para el tabicamiento completo de las aurículas, por fusión del septum primum, y de los ventrículos, por formación de la porción membranosa del tabique interventricular. El tejido de las almohadillas del cono y el tronco forma el tabique troncoconal que se enrolla en espiral descendente para separar los canales aórtico y pulmonar y para fusionarse después con la almohadilla endocárdica inferior y completar así el tabique interventricular. Por lo tanto, cualquier anomalía del tejido de las almohadillas puede provocar diversos defectos cardíacos, que incluyen comunicaciones a nivel de los tabiques interauricular e interventricular, transposición de los grandes vasos y otras anomalías del infundíbulo.
4. Durante el desarrollo del sistema vascular para la cabeza y el cuello se forma alrededor de la faringe una serie de arcos arteriales. La mayor parte de estos arcos experimenta al-

gunas alteraciones, que incluyen la regresión, a medida que se modifican los modelos originales. Dos de estas alteraciones que provocan dificultad para la deglución son: a) duplicación del cayado de la aorta, en la cual persiste una porción de la aorta dorsal derecha (que normalmente experimenta regresión), entre la séptima arteria intersegmentaria y su unión con la aorta dorsal izquierda, lo cual crea un anillo vascular alrededor del esófago, y b) cayado aórtico derecho, en el cual la aorta ascendente y el cayado se forman hacia la derecha. En estos casos el ligamento arterioso permanece a la izquierda, pasa por detrás del esófago y puede comprimirlo.

CAPÍTULO 12

1. Con toda probabilidad este niño tiene algún tipo de atresia traqueoesofágica acompañada por fístula traqueoesofágica o no. El niño no puede tragar y como consecuencia de ello se produce polihidramnios. El defecto es causado por el tabicamiento anormal de la tráquea y el esófago por el tabique traqueoesofágico. Estos defectos se acompañan a menudo de otros defectos congénitos, que incluyen una constelación de anomalías vertebrales, atresia anal, defectos cardíacos, anomalías renales y defectos de los miembros, denominados asociación VACTERL.
2. Los recién nacidos de menos de siete meses de gestación no producen surfactante en cantidad suficiente como para reducir la tensión superficial de los alvéolos y permitir una función pulmonar normal. En consecuencia, se produce un colapso alveolar cuyo resultado es el síndrome de dificultad respiratoria. Recientes adelantos en la elaboración de surfactantes artificiales han mejorado el pronóstico de estos niños.

CAPÍTULO 13

1. Es muy probable que este niño tenga algún tipo de atresia esofágica, fístula traqueoesofágica, o ambas. En el 90% de estos casos la porción proximal del esófago termina en un saco ciego, y existe una fístula que comunica la porción distal con la tráquea. Se produce polihidramnios porque el niño no puede tragar el líquido amniótico. Durante el parto, la aspiración de líquidos puede ocasionar neumonía. El defecto es causado por un tabicamiento anormal del divertículo respiratorio del intestino anterior por el tabique traqueoesofágico.
2. El diagnóstico más probable es un onfalocele como consecuencia de que el intestino herniado no retorna a la cavidad abdominal durante la décima a la duodécima semana de la gestación. Como normalmente el intestino se hernia en el cordón umbilical, está cubierto por amnios. Esta situación es la contraria a la gastrosquisis, en la cual la hernia de las asas de intestino se produce a través de un defecto de la pared abdominal y no están cubiertas por amnios. El pronóstico no es bueno, ya que el 25% de los niños con onfalocele muere antes del parto, del 40 al 88% presentan otras anomalías simultáneas y un 50%, aproximadamente, muestra anomalías cromosómicas. Sin embargo, si no existen otros defectos, es posible la reparación quirúrgica satisfactoria y cuando ella es realizada por manos expertas la tasa de supervivencia llega al 100%.
3. Este recién nacido tiene un ano imperforado con fístula rectovaginal, parte de un complejo de atresia anorrectal. Al parecer presenta una atresia anorrectal alta, dado que la fístula comunica el recto con la vagina, lo cual explica la presencia de meconio (contenido intestinal) en esta estructura. El defecto fue causado probablemente por una cloa-

ca que era demasiado pequeña, de modo tal que la membrana cloacal estaba acortada en la parte posterior. Esta condición provoca la apertura del intestino posterior hacia la parte anterior. Cuanto más pequeña es la cloaca en la parte posterior, la apertura del intestino posterior se desplaza hacia la parte anterior, lo que produce defectos de mayor importancia.

CAPÍTULO 14

1. Los tres sistemas que se forman son el pronefros, el mesonefros y el metanefros, y son derivados del mesodermo intermedio. Se forman en secuencia de craneal a caudal. En consecuencia, el pronefros se forma en los segmentos cervicales al término de la tercera semana, pero es rudimentario y muy pronto experimenta regresión. El mesonefros comienza su formación al principio de la cuarta semana, se extiende de la región torácica a las lumbares superiores; está segmentado únicamente en su porción superior y contiene túbulos excretores que comunican con el conducto mesonéfrico (de Wolff). Este riñón también experimenta regresión, pero puede ser funcional durante un breve período. Es más importante porque los túbulos y el conducto colector contribuyen a formar los conductos genitales en el varón. Los conductos colectores próximos al testículo forman los conductillos eferentes, mientras que el conducto mesonéfrico da lugar al epidídimo, el conducto deferente y el conducto eyaculador. En la mujer estos túbulos y conductos degeneran, puesto que su mantenimiento depende de la producción de testosterona. El metanefros se encuentra en la región pelviana en la forma de una masa de mesodermo no segmentado (blastema metanéfrico), que va a constituir los riñones definitivos. Los brotes ureterales crecen a partir de los conductos mesonéfricos y, al establecer contacto con el blastema metanéfrico, inducen su diferenciación. Los brotes ureterales forman los conductos colectores y los uréteres, en tanto que el blastema metanéfrico forma las nefronas (unidades excretoras), cada una de las cuales consiste en un glomérulo (capilares) y los túbulos renales.
2. Tanto los ovarios como los testículos se desarrollan en la cavidad abdominal a partir del mesodermo intermedio, a lo largo de la cresta urogenital. Desde su situación original ambos descienden también por un mecanismo parecido, pero el útero impide la migración del ovario hacia afuera de la cavidad abdominal. No obstante, en el varón una condensación mesenquimática, el gubernaculum (estructura que también se forma en la mujer pero que se adhiere al útero), fija el polo caudal del testículo, primero a la región inguinal y más adelante a las eminencias escrotales. El crecimiento y la retracción del gubernaculum, junto con el aumento de la presión intraabdominal, hacen que el testículo descienda. Una falla de estos procesos hace que el testículo no descienda, situación denominada criptorquidia. Del 2 al 3%, aproximadamente, de los recién nacidos varones de término presentan un testículo que no ha descendido, y en el 25% de éstos el defecto es bilateral. En muchos casos el testículo desciende cuando el niño cumple un año. En caso de que así no ocurra, puede ser necesaria la administración de testosterona (ya que se cree que esta hormona desempeña un importante papel en el descenso del testículo) o la cirugía. Cuando la condición es bilateral puede estar afectada la fertilidad.
3. Los genitales externos tanto masculinos como femeninos pasan por un período indiferenciado durante el cual es imposible diferenciar entre los dos sexos. Por influencia de la testosterona estas estructuras adquieren aspecto masculino, pero los derivados son homólogos en ambos sexos. Estos homólogos incluyen: a) el clitoris y el pene, derivados del tubérculo genital; b) los labios mayores y el escroto, derivados de las eminencias ge-

nitales que se fusionan en el varón, y c) los labios menores y la uretra peniana, derivados de los pliegues uretrales que se fusionan en el varón. Durante las primeras etapas del desarrollo el tubérculo genital es más grande en la mujer que en el varón, y esto hace que a veces, en la ecografía, se identifique erróneamente el sexo del feto.

4. El útero se forma por fusión de las porciones inferiores de los conductos paramesonéfricos (de Müller). Se han descrito numerosas anomalías; la más frecuente es la presencia de dos cuernos uterinos (útero bicorne). Las complicaciones de este defecto incluyen la dificultad para lograr el embarazo, la mayor incidencia de aborto espontáneo y presentaciones anormales del feto. En algunos casos parte del útero termina en un saco ciego (cuerno rudimentario), que ocasiona problemas en la menstruación y dolor abdominal.

CAPÍTULO 15

1. Las células de la cresta neural son importantes para el desarrollo craneofacial porque contribuyen a numerosas estructuras de esta región. Así, forman todos los huesos de la cara y de la bóveda craneana excepto un área reducida de la región occipital y el tejido conectivo que provee el patrón para la formación de los músculos faciales. También contribuyen a los ganglios de nervios craneales, las meninges, la dermis, los odontoblastos y el estroma de las glándulas derivadas de las bolsas faríngeas. Además, las células de la cresta de la región del cerebro posterior de los pliegues neurales emigran en dirección ventral para participar en el tabicamiento de la región troncoconal del corazón en los canales aórtico y pulmonar. Lamentablemente las células de la cresta parecen ser vulnerables a varios compuestos, entre ellos el alcohol y los retinoides, tal vez porque carecen de catalasa y superóxido dismutasa, enzimas encargadas de la limpieza de radicales libres tóxicos. Muchos defectos craneofaciales se deben a lesiones de las células de la cresta neural y pueden estar acompañados por anomalías cardíacas a causa de la contribución de estas células a la morfogénesis del corazón.
2. El niño puede tener una secuencia de DiGeorge, que se caracteriza por estos tipos de defectos craneofaciales y ausencia parcial o completa de tejido tímico. La pérdida de tejido tímico compromete el sistema inmunológico, y en consecuencia se producen numerosas infecciones. La lesión de las células de la cresta neural es la causa más probable de la secuencia, puesto que estas células contribuyen al desarrollo de todas estas estructuras, inclusive de la estroma del timo. En condiciones experimentales se ha demostrado que los agentes teratogénicos, como el alcohol, ocasionan estos defectos.
3. Los niños con labio leporino mediano tienen a menudo retardo mental. En consecuencia, las hendiduras medianas están asociadas con la pérdida de otras estructuras de la línea media, incluso encefálicas. En su forma más grave hay pérdida de la totalidad de la línea media craneal, y los ventrículos laterales de los hemisferios cerebrales se hallan fusionados en un ventrículo único, condición denominada holoprosencefalia. Las hendiduras de la línea media son inducidas en el momento en que comienzan a formarse los pliegues neurales craneales (en los días 19 a 21, aproximadamente) y son consecuencia de la pérdida de tejido de la línea media en la región de la lámina precordial.
4. Lo más probable es que el niño tenga un quiste del conducto tirogloso que es el resultado de la regresión incompleta de este conducto. Estos quistes pueden formarse en cualquier sitio a lo largo de la línea de descenso de la glándula tiroidea, en su migración desde la región del agujero ciego de la lengua hasta su situación en el cuello. Debe establecerse el diagnóstico diferencial entre quiste y tejido glandular ectópico, que puede haber quedado también en estos sitios.

CAPÍTULO 16

1. La denominación de microtia comprende defectos del oído externo que van desde la presencia de orejas pequeñas pero bien formadas hasta la ausencia total del pabellón de la oreja (anotia). En un 20 a 40% de los niños con microtia o anotia, o ambas, se producen otros defectos que abarcan el espectro oculoauriculovertebral (microsomía hemifacial), en cuyo caso los defectos craneofaciales pueden ser asimétricos. Como el oído externo deriva de prominencias que se encuentran en los dos primeros arcos faríngeos, que son formados principalmente por células de la cresta neural, esta población celular desempeña un papel importante en la mayor parte de las anomalías de la oreja.

CAPÍTULO 17

1. El cristalino se forma a partir de un engrosamiento del ectodermo (placoda del cristalino) adyacente a la cúpula óptica. La inducción del cristalino puede comenzar en un período muy temprano del desarrollo, pero el contacto con la cúpula óptica desempeña un papel en este proceso lo mismo que en el mantenimiento y la diferenciación del cristalino. En consecuencia, si la cúpula óptica no establece contacto con el ectodermo o si se interrumpen las señales moleculares y celulares esenciales para el desarrollo del cristalino, esta estructura no se forma.
2. Se sabe que la rubéola es causa de cataratas, microftalmía, sordera congénita y malformaciones cardíacas. La exposición durante la cuarta a la octava semana de la gestación implica el riesgo de que el niño presente uno o más de estos defectos congénitos.
3. Cuando la cúpula óptica llega al ectodermo superficial se invagina y forma una fisura sobre su superficie ventral, que se extiende a lo largo del pedículo óptico. Por esta fisura pasa la arteria hialoidea para llegar a la cámara interna del ojo. En condiciones normales la porción distal de la arteria hialoidea sufre un proceso de degeneración, y la fisura coroidea se cierra por fusión de sus labios. Cuando no ocurre esta fusión se producen colobomas. Estos defectos (hendiduras) pueden encontrarse en cualquier sitio a lo largo de la fisura. Si se presentan distalmente forman colobomas del iris; cuando lo hacen en situación más proximal forman colobomas de la retina, la coroides y el nervio óptico, según su extensión. Las mutaciones en *PAX2* pueden provocar colobomas del nervio óptico y también ser responsables para los otros tipos. Además se han relacionado mutaciones en este gen con defectos renales y con el síndrome coloboma renal.

CAPÍTULO 18

1. La formación de la glándula mamaria comienza con brotes de epidermis en el mesénquima subyacente. Normalmente, estos brotes se forman en la región pectoral a lo largo de un engrosamiento del ectodermo, la línea mamaria. Esta cresta o línea se extiende desde la axila hasta el muslo, a ambos lados del cuerpo. En ocasiones existen sitios accesorios de crecimiento epidérmico, de manera que aparecen pezones accesorios (politelia) y mamas supernumerarias (polimastia). Estas estructuras accesorias siempre se encuentran siguiendo la línea mamaria y, por lo común, en la región de la axila. En los varones pueden presentarse condiciones similares.

CAPÍTULO 19

1. Los nervios craneanos y los espinales o raquídeos son homólogos, aunque difieren por el hecho de que la composición de los craneanos es mucho menos constante. Las neuronas motoras de ambos tipos se encuentran en las placas basales del sistema nervioso central, y los ganglios sensitivos derivados de la cresta neural se encuentran fuera de este sistema. Las fibras de las neuronas sensitivas establecen sinapsis sobre las neuronas de las placas alares de la médula espinal y el cerebro. Hay diferencias porque tres nervios craneanos (I, II y VIII) son totalmente sensitivos, cuatro totalmente motores (IV, VI, XI y XII), tres poseen fibras motoras, sensitivas y parasimpáticas (VII, IX y X) y uno tiene únicamente componentes motores y parasimpáticos (III). Por el contrario, cada uno de los nervios espinales tiene fibras motoras y sensitivas.
2. La punción raquídea se realiza entre las vértebras L4 y L5, dado que la médula espinal termina a nivel de L2-L3. De tal modo, es posible obtener a este nivel líquido cefalorraquídeo sin lesionar la médula. Existe un espacio que se forma porque después del tercer mes, la médula, que en un principio se extendía a lo largo de la columna vertebral, no crece con la misma rapidez que la duramadre y la columna vertebral, de manera que en el adulto la médula espinal termina a nivel de L2-L3.
3. La base embriológica de la mayor parte de los defectos del tubo neural es la inhibición del cierre de los pliegues neurales en los neuroporos craneal y caudal. A su vez, se producen defectos en estructuras circundantes, que determinan anencefalia, algunos tipos de encefalocele, y espina bífida quística. Graves déficit neurológicos acompañan a las anomalías de estas regiones. Los defectos del tubo neural se presentan en uno por cada 1.000 nacimientos, aproximadamente, y pueden diagnosticarse en el período prenatal mediante ecografía y por el hallazgo de niveles elevados de α -fetoproteína en el suero materno y el líquido amniótico. Evidencia reciente ha mostrado que el suplemento diario de 400 μ g de ácido fólico comenzando 2 meses antes de la concepción previenen más del 70% de estos defectos.
4. La condición se denomina hidrocefalia y es el resultado del bloqueo del flujo de líquido cefalorraquídeo desde los ventrículos laterales, a través de los agujeros de Monro y el acueducto cerebral hacia el cuarto ventrículo y al espacio subaracnoideo, donde es reabsorbido. En la mayor parte de los casos el bloqueo se produce en el acueducto cerebral en el mesencéfalo y puede tener causas genéticas (rasgo recesivo ligado al sexo) o deberse a infecciones (toxoplasmosis, citomegalovirus).

Índice analítico

OBSERVACIÓN los números seguidos por "o", "f" y "c" se refieren a las páginas de orientación clínica, figuras y cuadros

A

- Abdomen, músculo recto del, 185
- Abdominales transversos, músculos, 184
- Abortos espontáneos, 7o, 43o
 - como defectos congénitos, 7o, 43o
- Abuso materno de alcohol, 432o
- Ácido
 - fólico y disminución de defectos del tubo neural, 413o
 - retinoico, 84, 171, 347, 426
 - elementos que responden al, 347
 - valproico
 - en defectos congénitos, 121
 - en defectos del tubo neural, 413o
- Acondroplasia, 163o, 166f
- Acrocefalia, 163o, 165f
- Acromegalia, 164o
- Acrosoma, 24
- Adenohipófisis, 420
 - pars intermedia de la, 420
 - pars tuberalis de la, 420
- Afaquia congénita, 389o
- Agenesia renal, 300o
- Agentes
 - androgénicos y defectos congénitos, 122
 - hipoglucemiantes orales, 124
 - infecciosos en los defectos congénitos, 119c, 120
 - químicos en los defectos congénitos, 118f, 121
- Agujero
 - ciego, 352f, 353, 353f
 - epiploico de Winslow, 273
 - meisivo, 359, 359o, 362f
 - interventricular, 225
 - de Monro, 420f, 422
 - primario, 208, 209f
 - occipital, 160
 - oval, 214
 - permeable a una sonda, 248
- Ala
 - orbitaria, 160
 - temporal, 160
- Alantoides, 62, 262
- Alcohol
 - abuso materno de, 432
 - ingestión de, y defectos congénitos, 122, 123f
- Alélos, 16o
- Almohadillas
 - auriculoventriculares laterales, 216, 218f, 219f
- endocárdicas
 - anomalías en la formación, 214o, 220o
 - auriculoventriculares, 216
 - truncocónicas, 348o
- Alvéolos primitivos, 256
- Amelia, 121, 174o
- Ameloblastos, 365
- Amígdala palatina, 343, 344f
- Amnioblastos, 48, 49f, 50f
- Amniocentesis, 127
- Amnios, 142
 - rotura prematura, 145o
- Ampolla, 371
- Análisis con fibra fluorescente por hibridización in situ (FISH), 18o
- Anencefalia, 164f, 431o, 433f
- Aneuploidia, 8o
- Angelman, síndrome de, 14o, 15f
- Angioblastos, 94, 94f, 201
- Anillo
 - fibroso, 177
 - umbilical primitivo, 142
 - vascular, 238o
- Aniridia, 389o
- Ano
 - imperforado, 291f, 292o
 - músculos estriados del, 184
- Anofthalmia, 389o
- Anomalía(s)
 - congénitas (véase *Defectos congénitos*)
 - cromosómicas numéricas, 7o, 8f, 8o
 - del diente, 367o
 - de Klippel-Feil, 178o
 - menores, 117
 - de Poland, 186o
- Anquiloglosia, 353o
- Anisocóricos y defectos congénitos, 121
- Anticonceptivos
 - métodos, 39o
 - de barrera, 39o
 - píldoras, 39o, 124
- Anticonvulsivantes y defectos congénitos, 362o
- Anticuerpos maternos, transmisión de, 140
 - en placenta, 140
- Antihipertensivos y defectos congénitos, 121
- Antipsicóticos y defectos congénitos, 121
- Antro, 21
 - timpánico, 374
- Aorta
 - coartación de la, 237f, 237o

- Aorta (*cont.*)
ventral, 233, 235f
- Aparato digestivo
divisiones del tubo digestivo, 262, 263f
intestino anterior
duodeno, 272f, 274, 274f, 275f
esófago, 265, 266f
estómago, 267, 268f, 269, 269f, 270f, 271f, 273f
anomalías, 273o
hígado, 272f, 274
anomalías de, 276f, 276o
páncreas, 277, 277f, 278f
anomalías de, 278o, 279f
vesícula biliar, 272f, 274
anomalías de, 276f, 276o
intestino medio, 95, 262, 263f, 272f, 278, 280
rotación de, 280, 280f, 281f, 282f
intestino posterior, 95, 262, 288, 290f, 291f
anomalías de, 289o, 291f
mesenterios, 262, 263, 264f, 265f
anomalías de, 284o
- Aparato genital, 309
conductos genitales, 314, 314f, 315f
femeninos, 316f, 318, 318f
masculinos, 317, 317f
regulación molecular del desarrollo, 315, 316f, 317
genitales externos, 321
femeninos, 316f, 322f, 324, 325f
masculinos, 322, 322f
gonadas, 309, 310f, 311, 311f
ovarios, 313, 313f
descenso de, 315f, 331
testículo, 312, 312f, 313f
descenso de, 328, 329f, 330, 331f
útero, defectos de, 320f, 320o
vagina, 318, 319f
defectos de, 320f, 320o
- Aparato respiratorio
bronquio, 254, 255f, 257f
bronquiolos, 256, 258f
laringe, 253, 255f
pulmones, 254, 255f, 256f
defectos congénitos y, 259o
formación de los esbozos, 252, 253f
maduración, 256, 257c, 258f
tráquea, 254, 255f, 256f
- Aparato urinario
riñón, 294
anomalías de localización del, 301o, 305f
ascenso de, 301, 304f
función de, 305
herradura, 302o, 305f
mesonefros, 294, 296f, 297f
metanefros, 295, 296, 298f
pélvico, 302o, 305f
poliquístico congénito, 301o, 302f
posición de, 301, 304f
pronefros, 294, 295f, 296f
regulación molecular del desarrollo, 299, 300f
tumores y defectos de, 300o, 302f, 303f
uretra, 306, 307, 307f
- Apéndices(s), 282, 283f
del epididimo, 317, 317f
testiculares, 317, 317f
testicular, 317, 317f
Apofisis mastoideas, 374
Apoptosis, 347f
- Arco(s)
aórticos, 232, 233f, 234, 235f, 238o
branquiales, 334
faringeos, 334, 335, 337f, 338, 339, 339f, 340f
componentes arteriales, 335, 337f, 340f
- Arnold Chiari, malformación de, 432o
- Arquipalio o paleopalio, 421f, 423
- Arteria(s)
basales, 46
braquiocefálica, 233, 235f
carótida
externa, 234
interna, 234
primitiva, 234
hialoidea, 389o
hiorideas, 234
intersegmentarias, 177, 178f
mesentérica
inferior, 289
superior, 278, 279f
del músculo del estribo, 234
pudendas internas, 289
pulmonares, 233, 235f
rectal
inferior, 289
superior, 289
renales accesorias, 302o
umbilicales, 233f, 236
vitelinas, 233f, 236
- Asa(s)
cardíaca
anomalías, 210o
formación, 206, 207f, 208, 208f, 209f
de Henle, 296, 299f
herniadas, retracción de, 282, 282f, 283f
intestinal(es)
duplicación de, 287o
mesenterios de, 279f, 280f, 283
primitiva, 278, 279f
- Ascenso del riñón, 301, 304f
- Asimetría izquierda-derecha, 63
- Asociación, 117
- Aspirina y defectos congénitos, 122
- Astrocitos
fibrosos, 406, 407f
protoplasmáticos, 406, 407f
- Atresia
biliar extrahepática, 276o
en cáscara de manzana, 288o, 289f
de conductos biliares intrahepáticos, 276o
esofágica, 252o, 265o
rectoanal, 289o
de la válvula tricúspide, 221o, 223f
valvular aórtica, 231o
- Atriquia, 395o
- Aurícula común, formación de tabique, 212f, 214, 215f
- Ausencia congénita o deficiencia del radio, 175o
- Axón primitivo, 404
- Azoospermia, 40o

B

- Bandas amnióticas, 143o, 144f, 176o, 177f
- Bandeado de Gernsa (Bandeado-G), 17o
- Bandeo de cromosomas de alta resolución, 14o
- Barrera hematogaseosa, 258
- Barrera placentaria, 140, 141o
- Biología molecular, técnicas de, 17o
- Biosíntesis de colesterol, 430o
- Blastocito
cavidad del, 41, 42f
formación del, 41, 42f
- Blastómeras, 40, 41f
- Bolsa(s)
faringeas, 334, 338f, 340f, 341, 343, 344f, 345f
omental, 268, 269f, 271f
de Rathke, 420
- Bowman, cápsula de, 294, 296, 299f
- Bradiquinina, 248
- Bronquiolos, 256, 258f
- Bronquios, 254, 255f, 257f
- Brote ureteral, 295, 298f
- Bulbo(s)
cardíaco, 206
duodenal, 274
raquideo, 413, 415f
sinovaginales, 318

C

- Cabeza y cuello, 334, 335f, 336f, 337c, 337f, 338f, 340f
arcos faringeos, 335, 337f, 338, 339, 339f, 340f, 341f
bolsas faringeas, 340f, 341, 343, 344f, 345f
cara, 354, 356f, 357f, 358f
cavidades nasales, 364, 364f
dientes, 364, 365f
glándula tiroides, 352f, 353, 353f
hendiduras faringeas, 344f, 345, 345f
lengua, 351, 352f
músculos de las, 185, 185c
paladar secundario, 358, 359, 360f, 361f, 362f
regulación molecular del desarrollo facial, 346
segmento intermaxilar, 357, 359f
- Cadera, luxación congénita de, 176o
- Cálces mayores, 295, 298f
- Cambios morfológicos durante la maduración de los gametos, 18, 19, 20f, 21f, 22f, 24, 25f, 26f, 27f
- Campo cardiogénico, establecimiento del, 201, 202f
- Canaltes)
auriculoventricular, 206
persistente, 220o, 222f
tabicamiento, 216, 218f
pericardioperitoneales, 195
- Capa(s)
basal, 44f, 45
compacta, 44f, 45
epiblastica, 48, 49f
esponjosa del útero, 44f, 45
germinativa mesodérmica, derivados de, 88, 89f, 90, 90f, 91f, 92f, 93, 93f, 94f, 95f
hipoblástica, 48

- Capacitación, 36
- Caperuza de tejido metanérico, 296, 299f
- Cápsula periótica, 160
- Capuchón cervical, 39o
- Cara, 354, 356f, 357f, 358f
facial, 338, 374
regulación molecular del desarrollo, 346
- Carencia de yodo, 125
- Carrillos, 355
- Cartilago(s)
artenoide, 254, 255f
cricoides, 254, 255f
hialino, moldes de, 157, 160f, 168, 169f
hipofisario, 160
de Meckel, 161, 335, 336, 339f, 342f
paracordal, 160
de Reichert, 338, 342f
tiroides, 253, 255f
- Cataratas congénitas, 389o
- Cauda equina, 409
- Cavidad(es)
amniótica, 48
corónica, 51, 51f, 53, 53f, 54, 54f
diafragma, 195, 196f
intraembrionarias, formación de, 191, 192f
membranas serosas, 192, 193f
torácica, 195, 196f
exocelómica, 50
intraembrionarias, 89, 142, 142f, 191
formación de, 191, 192f
nasales, 364, 364f
del oído medio, 341
pericárdica, 201, 202f
pleural(es), 195, 197f, 256, 256f
primitivas, 255
rectouterina, 56o, 57f
timpánica, 372, 372f, 376f, 377f
primitiva, 341
- Cayado aórtico
duplicado, 238o
interrumpido, 238o, 239f
- Celoma extraembrionario, 51, 51f
cavidades en, 142, 142f
- Célula(s)
ciliadas, 370
cromafines, 439, 439f
deciduales, 133
diploides, 3, 8o
endoteliales, 94, 94f
epiteliales alveolares
tipo I, 257
tipo II, 258
foliculares, 19, 30, 314, 353
germinales, 3, 5, 309
de la glía, 405, 407f
de la granulosa, 20
haploides, 3, 8o
hematopoyéticas, 275
intersticiales de Leydig, 312, 315
de Kupffer, 275
luteínicas, 35
madre, 23
de la microglia, 406, 407f
neuroepiteliales, 399
de oligodendroglia, 406, 408

- Célula(s) (*cont.*)
 parafooliculares, 353
 de Sertoli, 23, 315
 sustentaculares, 312
 de sostén en el túbulo seminífero, 23
 del tejido conectivo, 275
- Cemento, 366
- Cementoblastos, 366, 366f
- Centrómero, 4
- Centros de osificación, 168
 primaria, 110
- Cerebelo, 398, 414, 415f, 416
- Cerebro
 anterior, 402f, 414f, 419, 423, 426f
 medio, 416, 417, 419f
 posterior, 411f, 413, 414f
- CGG repetidas, 140
- CHARGE (Colobomas, defectos cardíacos, atresia de coanas, retardo del crecimiento, anomalías genitales y anomalías del pabellón auricular), 117
- Ciclo ovárico, 30, 31f
 cuerpo lúteo, 31f, 35
 ovulación, 30, 31f, 32f, 33f, 33o, 34f, 35f
 transporte del ovocito, 32f, 33f, 35
- Ciclopedia, 389f, 390o
- Ciego móvil, 284o
- Cierre prematuro del agujero oval, 220o
- Cigotos, 3
 anormales, 43o
- Circulación
 fetal, 245, 245f
 de la placenta, 137, 139f
 uteroplacentaria, 51, 51f
- Citodiferenciación, 3
- Citomegalovirus, 120
- Citotrofoblasto, 48
- Clitoris, 324, 325f, 327f
- Cloaca, 97f, 98, 306, 306f
 ectofia, 308o, 309f
- Clordazepóxido y defectos congénitos, 121
- Coanats
 definitiva, 364, 364f
 primitivas, 364, 364f
- Coartación de la aorta, 237f, 237o
- Cocaína y defectos congénitos, 122
- Código HOX faríngeo, 347
- Cola de caballo, 409
- Colágeno
 tipo I, 299
 tipo III, 299
 tipo IV, 299
- Colículo, 417, 419f
- Coloboma, 388o
 del iris, 388o
- Colon izquierdo, 287o
- Columela, 370
- Columna
 vertebral, 177, 178f
 defectos en, 178o, 179f
 visceroeferente, 438
- Comisura(s), 423
 del hipocampo, 425
 del trigono, 425
- Compactación, 40
- Complejos genéticos contiguos, 140
- Componente nervioso del arco laringeo, 335, 340f, 341f
- Condrocráneo, 157, 160, 161f
 cordal, 160
 precordial, 160
- Conductillos eferentes, 312, 317, 317f
- Conducto(s)
 anorrectal, 288, 306, 306f, 307f
 arterioso, 234, 236, 237o, 246
 arterioso persistente, 237o
 auditivo externo, 341, 344f, 345f, 346, 376
 carotídeo, 234, 235f, 236f
 cístico, 272f, 275, 276
 coclear, 370
 colédoco, 272f, 275, 276
 deferente, 312, 317
 endolinfático, 370
 eyaculadores, 306, 317
 galactóforos, 396
 genitales, 314, 314f, 315f
 hepáticos accesorios, 276f, 276o
 inguinal, 330, 331f
 linfático, 248
 mesonéfricos, 294, 296f, 297f, 314
 nasolagrimal, 355
 neurentérico, 62
 onfalomesentérico o vitelino, 95, 96, 97f, 98, 262, 263f, 272f, 279, 279f
 anomalías de, 286f, 286o
 pancreático
 accesorio (de Santorini), 277
 principal (de Wirsung), 277, 278f
 paramesonéfricos, 314, 317
 reumens, 370
 semicirculares, 370, 371
 tirogloso, 353, 354o
 tirogloso, fistula del, 354o
 torácico, 248
 uterino, 315f, 318
 de Wolff, 294, 296f, 297f
- Cono arterial, 206, 219f, 223
- Formación del tabique, 223, 224f, 225f, 226f, 227f
- Conos y bastones, 381, 385f
- Consumo de tabaco en defectos congénitos, 122
- Cópula, 351
- Corazón
 músculo del, 181, 189
 trilobular biventricular, 220o
- Cordina, 63, 81
- Cordón(es)
 corticales, 313, 313f
 medulares, 312, 312f, 313f
 nefrogénico, 93
 sexuales primitivos, 311, 311f
 umbilical, 54, 76
 anomalías de, 143o
 primitivo, 142f, 143
- Coriocarcinoma, 56o
- Corion
 frondoso, 132, 135f, 136f
 leve, 133
 de la piel, 393
- Córnea, 385
- Coroides, 385
 fisura, 386, 421f, 423, 424f
 plexo, 414, 419
- Corona radiada, 33, 33f, 34f, 35f
 penetración de, 34f, 35f, 37
- Corpus albicans, 36
- Corpúsculo renal, 294
- Corteza suprarrenal, 439
- Corti, órgano de, 370, 371
- Cortisona, 124
- Costillas, 179
- Cotiledones, 135, 139f
- Cráneo, 157
 nervios, 335, 414f, 435, 435f, 436c, 437c
 neurocráneo, 157
 del recién nacido, 159, 160f
 viscerocráneo, 161, 162f
- Craneofaringiomas, 421o
- Craneópago, 149o, 150f, 151f
- Craneosinostosis, 163o, 165f, 166c, 166f
- Craneosquitis, 163o, 164f
- Crecimiento
 hormona del (GH), 116o
 intrauterino, retardo del (RCH), 116o
- Cresta(s)
 ampollar, 371
 apical ectodérmica (CAE), 167, 169f
 gonadales, 309, 310f
 interna, 370
 neural, 84f, 85f, 87, 157, 334, 392, 436
 células, 335, 400f, 406f, 407, 436, 439, 440
 defectos congénitos y, 162o, 214o, 336f, 348o
 derivados, 87c
 palatinas, 358
 terminal, 212, 212f
 urogenital, 295, 297f
- Cretinismo, 126o
 endémico, 125
- Criptorquidia, 330o, 331f
- Crista
 ampullaris, 371
 dividens, 246
- Cristalino, 88, 383f, 384, 384f
 placodas del, 88
 vesículas del, 88, 88f, 381, 382f, 383f, 384f
- Cromátidas, 4
- Cromosomas, 3
 anomalías
 estructural, 14o, 15f, 16f
 mutaciones de genes, 16o
 numérica, 7o, 8f, 8o
 síndrome de Klinefelter, 12o, 13f, 325o, 432o
 síndrome del triple X, 13o
 síndrome de Turner, 13o, 14f, 325o, 326f
 trisomía
 13, 9o, 12f
 18, 9o, 12f
 21, 9o, 10f, 11f, 432o
 homólogos, 3, 5
 en mitosis, 3, 5f
 número diploide de, 39
 sexuales, 3
- C'SX, 209
- Cuadrado lumbar, músculo, 184
- Cuadrillizos, 147
- Cubierta citotrofoblástica, 132
- Cúbito, nervios, 186
- Cuello (véase *Cabeza y cuello*)
- Cuerdas
 tendinosas, 217
 vocales
 falsas, 254
 verdaderas, 254
- Cuerpo(s)
 atrésico, 30
 calloso, 425, 432o
 estrinado, 421f, 423
 lúteo, 31f, 35
 del embarazo, 36
 perineal, 306, 306f
 pineal, 419
 polares, 7, 7f
 segundo, 38
 ultimobranquial, 344f, 345, 353
 vertebral precartilaginoso, 177
 vítreo, 386, 387f
- Cúmulo(s)
 celulares angiogénicos, 94, 94f
 oóforo, 21
- Cúpula óptica, 381, 382f, 383f, 384f, 385f
- Curvatura
 cefálica, 398
 mayor, 268, 268f
 menor, 268, 268f
 protuberancial, 398
- Cutícula dental, 366
- ## D
- Decidua
 basal, 76, 132, 135f, 136f
 capsular, 133
 parietal, 133
- Defecto(s)
 cardíacos, 214o, 217o, 220o, 228f, 228o, 229f, 230f, 231f, 232f
 congénito(s)
 abortos espontáneos y, 7o, 116
 agentes infecciosos en, 119c, 120
 agentes químicos en los, 118f, 121
 en almohadillas endocárdicas, 214o
 anomalías
 del conducto vitelino como, 286f, 286o
 de los dientes como, 367o
 esofágicas como, 265o, 267f
 del estómago como, 273o
 de la glándula mamaria como, 396f, 396o
 hepáticas como, 276f, 276o
 del intestino posterior como, 289o, 291f
 menores como, 117
 de los mesenterios como, 284o
 del ojo como, 388f, 388o, 389f
 pancreáticas como, 278o, 279f
 tiroideas como, 354o
 de la vesícula biliar como, 276f, 276o
 asa cardíaca como, 210o
 en asociaciones, 117
 atresias y estenosis intestinales como, 275f, 287o, 288f

Defectos (cont.)

carencias nutricionales en, 125
 en las células de la cresta neural, 336f, 348o
 en el corazón, 214o, 217o, 220o, 228f, 228o, 229f, 230f, 231f, 232f
 craneales, 430o, 431f, 432f, 433f, 434f
 craneofaciales, 162o, 164f, 164o, 165f, 166c, 166f, 167f, 336f, 348o, 351o
 criptorquidia como, 330o, 331f
 defectos del tubo neural como, 411f, 411o, 412f
 defectos vertebrales como, 178o, 179f
 deformaciones como, 117
 desarrollo pulmonar como, 259o
 diagnóstico prenatal de, 126, 127f
 en la diferenciación sexual, 325o, 326f, 327f, 328f
 disrupciones como, 117
 distribución pilosa como, 395o
 enfermedades maternas en, 124
 esquelético, 162o, 164f, 164o, 165f, 166c, 166f, 167f, 167o
 exceso de líquido amniótico y, 145o
 de las extremidades, 174f, 174o, 176f, 177f
 factores ambientales en, 118, 118f, 119c
 fistulas branquiales como, 348f, 348o, 349f
 formación del esbozo pulmonar como, 252o, 253f
 en gemelos, 147o, 149f, 150f, 151f
 genes en, 17c
 en los genitales masculinos, 323o, 324f
 hendiduras faciales como, 359o, 360o, 363f
 hernias diafragmáticas como, 198o, 199f
 hipofisario, 421o
 hipoxia y, 125
 hormonas en, 122
 infecciones virales e hipertermia en, 120
 lengua frenada, 353o
 localización renal como, 301o, 305f
 malformaciones como, 117
 mediadores de la teratogénesis masculina y, 125
 megacolon congénito como, 292o, 440o
 metales pesados en, 125
 muscular, 186o
 en oídos, 379f, 379o
 organogénesis y, 103o
 en pared corporal, 191o, 194f, 285f, 285o
 prevención de, 126o
 queratinización de la piel como, 393o, 394f
 radiación en, 120
 rotación intestinal como, 287o
 síndromes como, 117
 en sistema
 arterial, 237f, 237o, 238f, 239
 venoso, 242f, 243o, 244f
 talidomida en, 118, 121, 175o, 217o
 técnicas de diagnóstico para la identificación de anomalías genéticas, 17o, 18f
 teratología y, 118
 en timo ectópico y el tejido paratiroides, 347o
 tumores renales como, 300o, 302f, 303f
 uterino, 320f, 320o
 vaginal, 320f, 320o

en vejiga urinaria, 308f, 308o, 309f
 craneales, 430o, 431f, 432f, 433f, 434f
 craneofaciales, 162o, 164f, 164o, 165f, 166c, 166f, 336f, 348o, 351o
 hipofisarios, 421o
 del sistema arterial, 237f, 237o, 238f, 239
 del sistema venoso, 242f, 243o, 244f
 del tabique
 interauricular, 214o, 220o
 ventricular, 214o, 228f, 228o
 Deformaciones, 117
 Dehidrocolesterol reductasa, 430o
 Deleción, 14o
 Dendritas primitivas, 404
 Dentina, 365
 Denys-Drash, síndrome de, 300o
 Depo-Provera, 39o
 Dermatoglifos, 392o
 Dermatoma, 92
 Dermis, 393
 Dermomiotoma, 157
 Descenso
 de ovarios, 315f, 331
 de testículo, 328, 329f, 330, 331f
 Determinación del sexo, 39
 Dextrocardia, 210o
 Diabetes, 124
 sordera congénita y, 379o
 Diáfisis, 168
 Diafragma, 39o, 195, 196f
 formación del, 195, 197f, 198
 hernias del, 198o, 199f
 pelviano, 184
 Diagnóstico prenatal, 126, 127f
 Diámetro biparietal, 114
 Diazepam (Valium) y defectos congénitos, 121
 Diencéfalo, 398, 402f, 414f, 419, 426f
 Dientes, 364, 365f
 deciduos, 366
 de leche, 366
 de nacimiento, 367o
 permanentes, 366
 Dietilestilbestrol, 123, 141o
 Difenhidantoína (fenitoína) y defectos congénitos, 121, 362o
 Diferenciación sexual, defectos congénitos en, 325o, 326f, 327f, 328f
 DiGeorge
 secuencia de, 351o
 síndrome de, 217o
 Dihidrotestosterona, 315
 Disco(s)
 germinal trilaminar
 formación de la notocorda y, 60, 61f, 66f
 gastrulación y, 60, 61f, 62f, 64-65f, 66f
 germinativo
 bilaminar, 48, 49f, 50f, 51f, 52f, 53f, 54f
 crecimiento de, 70, 72f
 intercalares, 189
 intervertebral, 177, 178f
 Disgenesia
 caudal, 73f, 74o
 gonadal, 13o
 femenina XY, 325o
 Disostosis mandibulofacial, 349o, 350f

Displasias)
 renales, 300o
 tanatofórica, 163o
 Dispositivo intrauterino (DIU), 39o
 Disrupciones, 117
 Distrofia miotónica, 58o
 Divertículo, 265
 alantoentérico, 62
 hepático, 274
 ileal, 286f, 286o
 de Meckel, 286f, 286o
 respiratorio, 252, 265
 División meiótica, segunda, reanudación, 38
 DNA (ácido desoxirribonucleico), 4
 metilación, 57o
 síntesis, 38
 Dolor intermenstrual, 33o
 Douglas, fondo de saco de, 56o, 57f
 Down, síndrome de, 9o, 10f, 11f, 217o, 432o
 Duodeno, 272f, 274, 274f, 275f
 Duplicación
 de asas intestinales y quistes, 287o
 de útero, 320o
 de la vena cava inferior, 243o, 244f
 de vesícula biliar, 276f, 276o

E

E-cadherina, 300
 Ecografía, 114, 126
 Ectodermo, 60, 81
 Ectopia cardíaca, 191o, 194f, 231o
 Ectodaetilia, 175o
 Edad
 gestacional, pequeño para la, 116o
 ósea, 174o
 Ejes del cuerpo, establecimiento de, 62, 63, 68f, 69f, 70f
 Electrólitos, intercambio placentario, 140
 Embarazo
 cambios placentarios al final del, 144
 cuerpo lúteo del, 36
 ectópico, 55o
 extrauterino, 55o
 ovárico primario, 56o
 Embrioblasto, 42, 42f
 Embriogénesis, 119
 Embrión, 4f
 propiamente dicho, 41
 Embriopatía
 isotretinoína, 122
 por vitamina A, 122, 126o
 Eminencia(s)
 escrotales, 321, 322f
 genitales, 321
 hipobranquial, 351
 Enanismo, 163o, 165f, 166c
 de Laron, 116o
 Encéfalo, 413
 anterior, 402f, 414f, 419, 423, 426f
 medio, 416, 417, 419f
 posterior, 411f, 413, 414f
 regulación molecular del desarrollo, 425, 427f, 428f, 429f, 430f
 Endocardio, 206

Endodermo, 60, 81
 derivados de la capa germinativa, 95, 96f, 97f, 98, 98f, 99f, 100f
 formación embrionaria, 60, 61f, 62f, 64-65f, 66f
 Endometrio, 43
 Enfermedad
 hemolítica del recién nacido, 141o
 materna y defectos congénitos, 124
 de la membrana hialina, 259o
 renal poliquística autosómica dominante, 301o
 recesiva, 301o
 Engrailed-1, 171
 Engrosamientos ectodérmicos, 88, 88f
 Enterocistoma, 286f, 286o
 Entrecruzamiento, 5
 Enzima convertidora de angiotensina (ECA), inhibidor de la, defectos congénitos y, 121
 Epicardio, 206
 Epidermis, 392, 393f
 Epifisis, 169, 419
 Epímero, 184
 Epiplón
 mayor, 263, 269
 menor, 264, 270, 272f, 273f, 275
 Episodios hipoglucémicos, 124
 Epispadias, 323o
 Epitelio dental, 365
 Epitriquo, 392
 Epóforo, 315f, 319
 Entroblastosis fetal, 141o, 379o
 Errores congénitos del metabolismo, 17o
 Esbozos
 bronquiales, 253f, 254
 del ciego, 282
 pancreático
 dorsal, 277, 277f
 ventral, 277, 277f
 Escafocefalia, 163o, 165f
 Escaleno, músculo, 184
 Esclerótica, 385
 Esclerotoma(s), 90, 92, 157
 occipitales, 160
 Estenoides, 160
 Esófago, 265, 266f
 anomalías, 265o, 267f
 atresia, 252o, 265o
 estenosis, 267o
 herma, 198o, 199f
 Espacio(s)
 intervelloso, 132
 lacunares, 132
 Espectro oculoauriculovertebral, 350f, 351o
 Espermátides, 23
 Espermatocto(s), 5
 primario, 23
 secundario, 23
 Espermátogénesis, 23, 24f, 25f, 26f, 27f
 Espermátogonia, 23
 tipo A, 23
 tipo B, 23
 Espermatozoides, 3, 23
 fusión de ovocitos con la membrana celular, 34f, 35f, 37, 38f
 maduración de, 23, 24f, 25f, 26f

Espermogénesis, 24, 27f
 Espículas óseas, 159
 Espina bífida, 178o, 411f, 411o
 oculta, 178o, 411f, 411o
 quistica, 178o, 412o
 Esponja anticonceptiva, 39o
 Esquizencefalia, 430o
 Establecimiento del patrón en el eje anteroposte-
 rior, 99, 100, 101f, 102f
 Estado progestacional, 35
 Estado secretorio, 35
 Estenosis
 acueductal, 431o
 esofágica, 267o
 infundibular pulmonar, 230o
 plútea, 273o
 valvular, 231f, 231o, 232f
 aórtica, 231o, 232f
 Esternocleidomastoideo, músculo, 348o
 Esternón, 179
 músculo del, 185
 Estigma del ovario, 31
 Estómago, 267, 268f, 269, 269f, 270f, 271f, 273f
 anomalías de, 273o
 Estradiol, 141
 Estribo, 161, 338
 músculo del, 374
 Estrógeno, 39o
 Estroma, 385
 Etmoides, 160
 Euploide, 8o
 Excenecefalia, 431o
 Extensores, músculos, 184
 Extremidades
 defectos de, 174f, 174o, 176f, 177f
 desarrollo, regulación molecular del, 170, 172f,
 173
 músculos de las, 185, 186f, 187f
 Istiofia
 cloacal, 308o, 309f
 de la verga, 308o, 309f, 323o

F

Factores
 ambientales, 118, 118f, 119o
 cerebral 1 (BF1), 427
 de crecimiento
 fibroblásticos (FGF), 63, 81, 163o, 181
 4 (FGF-4), 171
 8 (FGF-8), 171, 172f, 427
 de hepatocitos (HGF), 299
 neurotrófico derivado de célula glial (GDNF),
 440o
 tipo insulina-I (IGF-I), 116o
 transformador β (TGF β), 63, 81, 210
 determinante testicular, 309, 315
 neurotrófico derivado de la glía (GDNF), 299
 Falo, 322, 322f
 Falla reproductiva posimplantación, 58o
 Faringe, 262
 Fase(s)
 folicular, 43
 menstrual, 43

progestacional, 43
 proliferativa, 40, 43, 45f, 46
 secretora, 43
 Fecundación, 3, 33f, 36
 fase 1, penetración de la corona radiada, 34f, 37
 fase 2, penetración de la zona pelúcida, 34f,
 35f, 37
 fase 3, fusión de las membranas celulares del
 ovocito y del espermatozoide, 34f, 35f, 37
 Feminización testicular, 328f, 328o
 Fenilectonuria, 124
 Fenobarbital y defectos congénitos, 362o
 Fenotiazina y defectos congénitos, 121
 Fertilización in vitro, 40o
 Feto
 anomalías, 117
 arlequín, 393o, 394f
 desarrollo, 109, 109o
 cambios según los meses, 110, 110f, 111f,
 112f, 113f, 114f, 115f
 momento del nacimiento, 112
 factores ambientales, 118, 118f, 119o
 agentes infecciosos, 119o, 120
 agentes químicos, 118f, 121
 carencias nutricionales, 125
 enfermedad materna, 124
 hipoxia, 125
 hormonas, 122
 infecciones virales e hipertermia, 120
 metales pesados, 125
 radiación, 120
 teratología, 118
 huesos, análisis prenatal de los, 174o
 papiráceo, 147o, 149f
 α -Fetoproteína (AFP), 127
 Fibras
 posganglionares, 438, 440
 preganglionares, 438
 de Purkinje, 189
 Fibronectina, 299
 Filum terminale, 409
 FIM, 315
 Fístula(s)
 branquial, 348f, 348o, 349f
 del conducto tirogloso, 354o
 rectoanal, 289o
 traqueoesofágicas, 252o, 265o
 umbilical, 286f, 286o
 uracal, 308o
 vitelina, 286f, 286o
 Fisura
 del esternón, 191o
 del paladar, 359o, 361o, 363f
 Fluorescencia en hibridación in situ, 18f, 18o
 Focomelia, 174o
 Folato, complementos de, 126o
 Folículo(s)
 de De Graaf, 21
 primario, 20, 21f
 primordial, 19, 21f
 secundario, 21, 22f
 terciario, 21
 vesicular, 21
 Follistatina, 63, 81
 Fontanela, 159

Foramen ovale, 214
 Forminas, 173
 Fosa tonsilar, 343
 Fosita(s)
 nasales, 355
 primitiva, 60
 Función hematopoyética, 275

G

Gametogénesis, 3
 cambios morfológicos durante la maduración
 de los gametos y, 18, 19, 20f, 21f, 22f, 24,
 25f, 26f, 27f
 teoría cromosómica de la herencia, 3, 5f, 6f, 7f
 Gametos, 3
 anormales, 27f, 27o
 cambios morfológicos durante la maduración
 de los, 18, 19, 20f, 21f, 22f, 24, 25f, 26f, 27f
 Ganglio(s)
 celíacos, 436
 colaterales, 438, 438f
 estetoacústico, 372, 372f
 mesentéricos, 436
 preaórticos, 436, 438
 Gartner, quiste de, 315f, 319
 Gastrosquisis, 192o, 194f, 286o
 Gastrulación
 formación del endodermo y mesodermo em-
 brionario, 60, 61f, 62f, 64-65f, 66f
 mapa de destino, establecimiento durante la,
 70, 71f
 teratogénesis asociada con, 73f, 73o, 74o
 tumores asociados con, 74f, 75o
 Gelatina de Wharton, 143
 Gemelos
 bajo peso al nacer en, 147o
 defectos en, 147o, 149f, 150f, 151f
 dicigóticos, 145, 146f
 evanescente, 147o
 membranas fetales en, 145, 146f, 148f
 monocigóticos, 145, 147, 148f
 prematurez en, 147o
 siameses, 149o, 151f
 síndrome de transfusión, 147o, 150f
 unidos, 149o, 151f
 Gentes, 3
 asociados
 con defectos
 congénitos, 17o
 esqueléticos, 166o
 Brachyury, 63
 de caja homeótica, 99, 100, 101f, 102f, 164o,
 170, 425
 contiguos, 14o
 HOX, 170, 171, 347
 mutaciones de, 7o, 16o
 PAX1, 92
 PAX2, 300, 388o
 PAX3, 92, 92f
 RET, 440o
 SRY (región determinante del sexo del gen Y),
 309, 315
 TBX5, 209, 217o

técnicas de diagnóstico para la identificación de
 las anomalías, 17o, 18f
 Wnt, 93, 181, 210
 Geniohiodeo, músculo, 184
 Genitales
 externos, 321
 femeninos, 316f, 322f, 324, 325f
 masculinos, 322, 322f
 defectos en, 323o, 324f
 Glándula(s)
 mamarias, 395, 396f
 anomalías de, 396f, 396o
 paratiroides
 inferior, 343, 344, 344f, 345f
 superior, 344, 345f
 parauretrales, 307
 pituitaria, 420, 422f
 prostática, 307
 sebáceas, 394
 suprarrenal, 439
 tiroides, 352f, 353, 353f
 anomalías de, 354o
 tejido aberrante de, 354o
 Glioblastos, 405
 Glomérulos, 296, 299f
 Gónadas, 309, 310f, 311, 311f
 disgenesia, 13o, 325o
 indiferente, 311
 Goldenhar, síndrome de, 217o, 350f, 351o
 Gonadotropina(s), 30, 147
 coriónica humana (hCG), 36, 54o, 141
 Goosecoid, 63, 68f, 149o
 Grandes vasos, transposición de los, 214o, 230o,
 231f
 Gubernaculum, 329f, 330

H

Hemisferios cerebrales, 420f, 421f, 422, 423,
 424f, 425f
 Hendiduras
 faciales, 359o, 360o, 363f
 faríngeas, 334, 337f, 344f, 345f
 Heparina y defectos congénitos, 121
 Herencia, teoría cromosómica, 3, 5f, 6f, 7f
 Hermafroditas, 325o
 Hernia, 330o, 331f
 diafragmática, 198o, 199f
 congénita, 198o, 199f
 esofágica, 198o, 199f
 hiatal congénita, 267o
 inguinal congénita, 330o, 331f
 paraesternal, 198o, 199f
 retrocólica, 284o
 umbilical fisiológica, 143, 280, 281f
 Herpes simple, 120
 Heterotaxia, 210o
 Hidramnios, 145o, 431o
 Hidrocefalia, 431o
 Hidrocele de testículo y/o del cordón espermáti-
 co, 330o, 331f
 Hígado, 272f, 274
 anomalías de, 276f, 276o
 Himen, 319, 319f

Hiperplasia suprarrenal congénita, 327f, 327o
 Hipertermia, 120
 en defectos congénitos, 120, 413o
 Hipertrofia, 395o
 Hipervitaminosis A, en defectos del tubo neural, 413o
 Hipocampo, 420f, 421f, 423
 Hipocondroplasia, 163o, 166o
 Hipofisis, 420, 422f
 faringea, 421o
 Hipogloso, nervio, 351
 Hipomero, 184
 Hipoplasia, 276o
 Hiposporias, 323o, 324f
 Hipotálamo, 420
 Hipotiroidismo, 379o
 Hipoxia, 125
 Hirschsprung, enfermedad de, 292o, 440o
 HNF-3 β , 63
 Hops
 germinativa ectodérmica, derivados de, 81, 82f
 mesodérmica
 parietal, 89
 somática, 89, 191, 192f
 visceral, 89
 Holoprosencefalia, 73o, 360o, 430o
 Holt-Oram, síndrome de, 217o
 Homeodominio, 99, 100, 101f, 102f
 Homólogos, cromosomas, 3, 5
 Hormonas(s)
 antimülleriana, 315
 de crecimiento, 116o
 defectos congénitos y, 122
 estrogénica, 141
 foliculoestimulante (FSH), 30
 liberadora de gonadotropinas (GnRH), 30
 internizante, 30
 aumento brusco de, 30
 producción en placenta, 141
 HONAI3, 175o
 HONB8, 170
 Huellas digitales, 392o
 Huesecillos, 373, 374, 376f, 377f
 Huesos
 cigomático, 161, 336
 edad, 174o
 hondo, 338, 343f
 planos, 157
 temporal, 336
 Huevo, activación metabólica del, 38
 Huso mitótico, 4

I

Ictiosis, 393o
 Implantación
 anormal, 54o, 55f, 56f, 57f
 útero en etapa de, 43, 44f, 45, 45f,
 Impronta genómica, 15o, 57o
 Incompatibilidad Rh, 140o
 Inducción neural, regulación molecular de, 81
 Infecciones virales en defectos congénitos, 120
 Infertilidad, 39o
 Infrahioideos, músculos, 185

Infundíbulo, 420, 422f
 Inmunoglobulina Rh, 141o
 Inserción velamentosa del cordón, 136
 Insulina, terapia con, 124
 Intercambio de gases en la placenta, 140
 Intestino (véase también *Intestino anterior*, *Intestino medio*, *Intestino posterior*)
 atresias, 275f, 287o, 288f
 defectos de rotación, 287o
 estenosis, 275f, 287o, 288f
 faringeo, 262
 primitivo, 262
 anterior, 95, 262
 duodeno, 272f, 274, 274f, 275f
 esófago, 265, 266f
 estómago, 267, 268f, 269, 269f, 270f, 271f, 273f
 hígado y vesícula biliar, 272f, 274
 páncreas, 277, 277f, 278f
 medio, 95, 262, 263f, 272f, 278, 280
 rotación de, 280, 280f, 281f, 282f
 posterior, 95, 262, 288, 290f, 291f
 anomalías de, 289o, 291f
 Invaginación, 60
 Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), 40o
 Iris, 382
 Islotes
 pancreáticos (de Langerhans), 277
 sanguíneos, 94, 94f
 Isotretinoína, 122, 217o
 embriopatía, 122

K

Kartagener, síndrome de, 74o
 Klinefelter, síndrome de, 12o, 13f, 325o, 432o

L

Labio(s)
 leporino, 359o, 360o, 361o, 363f
 mayores, 321, 325, 325f
 menores, 324
 Lactógeno placentario, 141
 Lámina
 coriónica, 54, 76, 132, 134, 139f
 decidual, 133
 dental, 365, 365f
 lateral, 88, 157
 del mesodermo, 70, 89f, 90f, 93, 93f, 334
 terminal, 402f, 421f, 422, 423, 426f
 uretral, 322, 333f
 vaginal, 318
 Laminina, 299
 Lanugo, pelo, 111, 394
 Laringe, 253, 255f
 Laron, enanismo de, 116o
 Lengua, 351, 352f
 frenada, 353o
 Lagadura de trompas, 39o
 Ligamento
 arterioso, 236, 237o, 248

estenomandibular, 161
 espiral, 370
 esplenorrenal, 269
 falciforme, 264, 270, 275
 gastroesplénico, 269
 genital caudal, 328, 329f
 hepatoduodenal, 273
 periodontal, 366, 366f
 peritoneales, 263
 propio del ovario, 331
 redondo
 del hígado, 240, 271
 del útero, 331
 suspensorio, 331
 venoso, 240, 248
 LIM1, 426
 Limbo de la lámina espiral, 370
 Línea pectínea, 289
 Líquido amniótico, 144
 exceso de y defectos congénitos, 145o
 Lito y defectos congénitos, 121
 Lmx-1, 171
 Lóbulos pulmonares ectópicos, 260o
 Longitud
 vértece-nalga (V-N), 102, 103e, 109, 109e
 vértece-talón (V-T), 109, 109e
 Luteinización, 30

M

Mallformaciones, 117
 congénitas (véase *Defectos congénitos*)
 Manchas acústicas, 371
 Mandíbula, 161, 336
 procesos de la, 161, 334, 335, 339f, 342f, 355
 Mano
 hendidura de la, 175o
 placa de la, 168
 Mapa de destino, establecimiento durante la gastrulación, 70, 71f
 Martillo, 161, 336, 373
 Masa celular
 externa, 41
 interna, 40
 Maxilar, 336, 355
 procesos, 161, 334, 335, 354
 Meato uretral externo, 322f, 323
 Mediadores de la teratogénesis masculina, 125
 Médula
 espal, 87, 399, 403f, 404f, 405, 405f, 406f, 407f, 408f, 409f, 410f
 modificación de la posición de la, 409, 409f
 regulación molecular del desarrollo, 410, 410f
 sustancia blanca de la, 399, 405f
 ovárica, 313, 313f
 suprarrenal, 439
 Megacolon
 agangliónar, 292o
 congénito, 292o, 440o
 Meiosis, 5, 6f, 8o
 cuerpos polares, 7, 7f
 entrecruzamiento, 5
 I, 5, 21
 II, 5, 21
 Melanocitos, 392
 Membrana(s)
 amniocoriónica, 133
 basilar, 370
 bucofaríngea, 54, 96, 96f, 201, 203f
 buconasal, 364
 cloacal, 96, 96f, 289, 290f
 fetales en gemelos, 145, 146f, 148f
 iridopapilar, 385, 388f, 388o
 mesoteliales, 94
 placentaria, 139
 pleuropericárdicas, 195
 serosas, 94, 192, 193f
 tectoria, 370, 371
 timpánica, 343, 376, 377f
 vestibular, 370
 Meningocele, 411f, 412o, 430o
 Meningoencefalocele, 430o
 Meningohidroencefalocele, 430o
 Meprobamato y defectos congénitos, 121
 Mercurio orgánico, 125
 Meromelia, 121, 174o
 Mesencéfalo, 398
 Mesénquima, 87, 90, 157, 365
 capacidad de formación de hueso, 157
 Mesenterios, 262, 263, 264f, 265f
 anomalías de, 284o
 de asas intestinales, 279f, 280f, 283
 dorsal, 193, 193f, 263, 264f, 265f
 propriamente dicho, 263
 ventral, 193, 263
 Mesocardio dorsal, 204, 204f, 206f
 Mesodermo, 60, 81, 87, 157
 embrionario, formación de, 60, 61f, 62f, 64-65f, 66f
 esplénico, 89, 181, 191, 192f, 252
 extraembrionario, 51
 esplacnopleural, 51, 51f
 somatopleural, 51, 51f
 intermedio, 70, 89, 89f, 90f, 93
 lámina lateral (mesodermo lateral no delaminado), 70, 89f, 90f, 93, 93f, 334
 metamérico, 295, 298f
 paraxial, 70, 88, 89, 90e, 91f, 157, 181
 precordial, 60
 Mesoduodeno, 263
 Mesogastrio
 dorsal, 263, 268, 269f
 ventral, 268, 269f, 275
 Mesonefros, 294, 296f, 297f
 Metales pesados, 125
 Metanefros, 295, 296, 298f
 Metencéfalo, 398, 413, 414, 416f
 Microcefalia, 167o, 432o, 434f
 Microdeleciones, 14o
 Microftalmia, 389o
 Micromelia, 174o
 Micropene, 323o
 Microsomía hemifacial, 350f, 351o
 Microtúbulos, 4
 Mielencéfalo, 398, 413, 415f
 Mielina, 408
 Mielinización, 408, 408f
 Mielomeningocele, 412o
 Mielosquiasis, 412o

Miller-Dieker, síndrome de, 150
 Mioblastos, 181
 Miocardio, 206
 Miofibras, 182
 Miometrio, 43, 318
 Miotoma, 92, 181
 Miotubos, 182
 Mitosis, 3, 5f
 Modelado, 159
 Mola
 infiltrante, 56o
 invasiva, 56o
 Monosomía, 8o
 Morula, 40
 Mosaicism, 9o
 entrocítico, 145
 Movimientos respiratorios fetales, 259
 Muerte celular, 168, 170f, 214
 Muestra de vellosidades coriónicas, 128
 Muller, factor inhibidor de (FIM), 315
 Músculo(s)
 cardíaco, 181, 189
 cuadrado lumbar, 184
 escaleno, 184
 esquelético, 181
 esternal, 185
 esternocleidomastoideo, 348o
 estilofaríngeo, 339
 del estribo, 374
 extensores, 184
 gemohioideo, 184
 intercostal, 184
 profundo, 184
 iso, 181, 189
 oblicuo, 184
 papilares, 217
 patrones del, 183
 prevertebrales, 184
 recto mayor del abdomen, 185
 regulación molecular del desarrollo de, 181, 183f
 transverso
 del abdomen, 184
 del torax, 184
 Mutaciones)
 dominante, 16o
 genes, 7o, 16o
 recesiva, 16o
 de un solo gen, 16o
 Myf5, 93, 181
 MyoD, 93, 181

N

Nacimiento
 bajo peso, 115o, 147o
 en gemelos, 147o
 cambios circulatorios, 246, 247f
 maduración del ovocito antes del, 18, 20f, 21f, 22f
 momento del, 112
 movimientos respiratorios antes del, 259
 Nariz, 355, 358f
 Neuronas, 296, 298, 299f

Neotoma, 93
 Neoplasia, 421f, 423
 Neonato
 cráneo del, 159, 160f
 Nervio(s)
 craneales, 335, 414f, 435, 435f, 436c, 437c
 cubital, 186
 facial, 338, 374
 fréncos, 195, 196f, 198
 glossofaríngeo, 339, 341f, 351
 hipogloso, 351
 laríngeo, 234, 254, 351
 recurrente, 234, 254
 superior, 254, 351
 mediano, 186
 óptico, 383f, 386, 387f
 radial, 186
 raquídeos, 186, 187f, 406f, 408
 trigémico, 338, 341f
 vago, 254
 Neumatización, 374
 Neuroblasto(s), 401
 bipolar, 404
 multipolar, 404
 Neurocráneo, 157
 cartilaginoso, 160, 161f
 membranoso, 157, 159f
 Neuroectodermo, 81
 Neuroepitelio, 399
 Neurómeras, 89
 Neuronas, 401, 404
 de asociación, 405
 Neuroporo
 caudal, 85, 86f, 87f, 398
 cranial, 85, 86f, 87f, 398
 Neurotrofina 3 (NT-3), 93
 Neurulación, 81, 83f, 84, 84f, 85f, 86f, 87c, 87f, 88f
 Nkx2-5, 209, 217o
 No disyunción, 8f, 8o, 9o
 mitótica, 8o, 9o
 Nodal, 63
 Nódulo primitivo, 60
 Nogina, 63, 81
 Notocorda
 definitiva, 61
 formación de, 60, 62f, 66f
 Núcleo
 caudado, 423, 424f
 dentado, 416, 418f
 lenticular, 423, 424f
 Nudos
 falsos, 143o
 sintitiales, 132
 Nutrición, carencias, y defectos congénitos, 125
 Nutrientes, intercambio en placenta, 140

O

Oblicuo, músculo, 184
 Odontoblastos, 365
 Oído(s), 370
 defectos congénitos en, 379f, 379o
 externo, 376, 376f

anomalías de, 379o
 defectos de, 379o
 interno, 370, 371f, 372f, 373f, 374f, 375f
 medio, 341, 372, 372f, 376f, 377f
 Ojo(s)
 anomalías de, 388f, 388o, 389f
 coroides, 385
 cristalino, 383f, 384, 384f
 cuerpo vítreo, 386, 387f
 cúpula óptica, 381, 382f, 383f, 384f, 385f
 esclerótica, 385
 iris, 382
 nervio óptico, 383f, 386, 387f
 regulación molecular del desarrollo, 388
 retina, 381
 vesícula del cristalino, 381, 382f, 383f, 384f
 Oligohidramnios, 145o
 Oligozoospermia, 40o
 Onfalocele, 192o, 194f, 285f, 285o
 Oreja(a) auricular
 derecha, 216
 trabeculada, 216
 Organizador, 63
 Órgano de Corti, 370, 371
 Organogénesis, 81, 103o
 Orificio
 laríngeo, 252
 sinoauricular, 210
 Ostificación
 endocranial, 157, 160f, 168, 169f
 membranosa, 157, 158f, 159
 Osteoblastos, 157
 Ostrum primum, 214
 defecto de, 220o, 222f
 Ostrum secundum, 214, 215f, 220o
 Ovarios, 31, 313, 313f
 descenso de, 315f, 331
 Ovocitos, 3
 fusión con la membrana plasmática de los espermatozoides, 34f, 35f, 37, 38f
 maduración del
 comienzo antes del nacimiento, 18, 20f, 21f, 22f
 inhibidor de la (OMI), 19
 en pubertad, 19, 21f, 22f, 23f
 primarios, 5, 19, 19f, 20f, 21f
 secundarios, 21
 transporte de, 32f, 33f, 35
 Ovogénesis, 18, 19, 20f, 21f, 22f, 23f
 Ovogonio, 18, 19f
 Ovulación, 30, 31f, 32f, 33f, 33o, 34f, 35f
 dolor intermenstrual, 33o
 múltiple, 33o

P

Pabellón de la oreja, 376, 378f
 Paladar
 fisura del, 359o, 361o, 363f
 secundario, 358, 359, 360f, 361f, 362f
 Paleopalio o arquipalio, 421f, 423
 Páncreas, 277, 277f, 278f
 anomalías de, 278o, 279f
 anular, 278o, 279f

Papila(s)
 dental, 365, 365f
 dérmica, 393
 Paradídimo, 317
 Paraxial, 334
 Pared corporal, defectos de la, 191o, 194f, 285f, 285o
 Parénquima, 99, 262, 275
 Paroóforo, 315f, 319
 Patogénesis, 119
 Pedículo
 de fijación, 54, 54f, 76, 77f, 142
 vitelino, 142, 262, 263f, 272f, 278
 Pelo, 394, 395f
 anomalías de distribución en, 395o
 lanugo, 111, 394
 Pelvis renal, 295, 298f
 Pene
 bifido, 323o
 doble, 323o
 Pentalogía de Cantrell, 191o
 Pericardio
 fibroso, 195
 visceral, 206
 Peridermo, 392
 Perimetro, 43, 318
 Período
 de diplotene, 19
 embrionario
 capa germinativa mesodérmica, 88, 89f, 90c, 90f, 91f, 92f, 93, 93f, 94f, 95f
 hoja germinativa
 ectodérmica, 81, 82f, 83f, 84f, 85f, 86f, 87c, 87f, 88f
 endodérmica, 95, 96f, 97f, 98, 98f, 99f, 100f
 lacunar, 49, 50f
 Perturbadores endocrinos, 123
 Peso bajo al nacer, 115o
 en gemelos, 147o
 Pezón, 396
 invertido, 396o
 Placenta, 414
 Pie
 hendidura del, 175o
 placa del, 168
 zambo, 175o
 Piel, 392
 dermis, 393
 epidermis, 392, 393f
 queratinización de, 393o, 394f
 Pigópago, 149o, 150f
 Píldoras anticonceptivas, 39o, 124
 Píloro, estenosis, 273o
 Pinza de langosta, deformación en, 175o
 Pirámide renal, 296, 298f
 Placa(s)
 alares, 400, 420
 basales, 400
 epifisaria, 169
 neural, 81, 398
 notocordal, 61
 precordal, 60
 Placenta, 41, 133
 circulación, 137, 139f
 estructura, 133f, 134, 136f, 139f

- Placenta (*cont.*)
 funciones, 140
 gases, intercambio de, 140
 nutrientes y electrolitos, intercambio de, 140
 previa, 55*o*
 producción de hormonas, 141
 de término, 136, 139*f*
 transmisión de anticuerpos maternos, 140
- Placodas
 ectodérmicas, 334, 436
 epibránquiales, 436
 nasales, 355
 óticas, 88, 88*f*, 370
- Plagiocelasia, 163*o*, 165*f*
- Plegamiento cefalocaudal, 95
- Pleura
 parietal, 256, 256*f*
 visceral, 255-256
- Plexos viscerales simpáticos, 436, 437*f*
- Pleguets
 anales, 321, 321*f*
 caudal, 95
 cefálico, 95
 cloacales, 321, 321*f*
 neurales, 83*f*, 84, 84*f*, 398
 pleuropericardíacos, 195, 196*f*, 197*f*
 uretrales, 321, 321*f*
- Plomo, 125
- Polidactilia, 175*o*, 176*f*
- Polidramnios, 145*o*, 266*o*
- Polimastia, 396*o*
- Poliomielitis, 379*o*
- Polielia, 396*o*
- Porción
 auricular, 206
 cartilaginosa, 157
 hepática de la vena cava inferior, 240, 241*f*
- Posmaduros, 114
- Potter, secuencia de, 301*o*
- Prader-Willi, síndrome de, 15*o*, 16*f*
- Premplatación, 58*o*
- Prematuros, 114, 259*o*
 en gemelos, 147*o*
- Prenaxilar, 336
- Preservativo, 39*o*
- Prevertebrales, músculos, 184
- Primer cuerpo polar, 21
- Procesos
 dental, 365
 faciales, 354
 mandibulares, 161, 334, 335, 339*f*, 342*f*, 355
 maxilares, 161, 334, 335, 354
 nasales, 335, 339*f*, 355
 vaginal, 330
- Progesterona, 35, 39*o*, 141
- Prolongaciones venosas, 210, 211*f*
- Prominencias
 artenoideas, 351, 352*f*
 auriculares, 376
 frontonasal, 334-335, 355
 medial de la lengua, 351, 352*f*
- Pronefros, 294, 295*f*, 296*f*
- Pronúcleo
 femenino, 38
 masculino, 38, 38*f*
- Prosencéfalo, 398, 419
- Prostaglandinas, niveles de en la ovulación, 31
- Proteína morfogenética del hueso
 2 (BMP-2), 210
 4 (BMP-4), 63, 81, 93, 428
 7 (BMP-7), 299, 300*f*, 428
- Protuberancia(s)
 398, 414, 415
 linguales laterales, 351, 352*f*
- Pubertad
 espermatozoides en, maduración de, 23, 24*f*, 25*f*, 26*f*
 ovocitos y, maduración de, 19, 21*f*, 22*f*, 23*f*
- Pulmón(es)
 254, 255*f*, 256*f*
 defectos congénitos y, 259*o*
 desarrollo de, 259*o*
 estenosis infundibular del, 230*o*
 formación de esbozos, 252, 253*f*, 254
 lóbulos ectópicos, 260*o*
 maduración, 256, 257*e*, 258*f*
 quiste congénito de, 260*o*
- Punción lumbar, 409
- Q**
- Queratinización de la piel, 393*o*, 394*f*
- Quinasa, 6, 6*f*
- Quintillizos, 147
- Quistes
 cervical lateral, 348*f*, 348*o*, 349*f*
 duplicación de las asas intestinales y, 287*o*
 exocelómico, 53, 53*f*, 54*f*
 Gartner, 315*f*, 319
 intestinales, duplicación de, 287*o*
 pulmonares congénitos, 260*o*
 tirogloso, 354*f*, 354*o*, 355*f*
 uracal, 308*o*
 vitelinos, 286*f*, 286*o*
- R**
- Radiación, defectos congénitos en, 120
- Radical fringe, 171
- Radial, nervio, 186
- Rama común no ampollar, 371
- Ramo(s)
 comunicantes
 blancos, 438
 grises, 439
 primario, 184
 ventral, 184
- Rampa
 timpánica, 370
 vestibular, 370
- Raquis, nervios del, 186, 187*f*, 406*f*, 408
- Raquisquisis, 412*o*
- Raquitismo y anomalías del diente, 367*o*
- Rathke, bolsa de, 420
- Reacción
 acetosómica, 37
 decidual, 52
 de zona, 37
- Reborde(s)
 bulboventricular, 216
 neural anterior, 427
 troncales, 223
- Receptores
 Ila de activina, 63
 1 de factor de crecimiento fibroblástico (FGFR-1), 163*o*
 2 de factor de crecimiento fibroblástico (FGFR-2), 163*o*
 3 de factor de crecimiento fibroblástico (FGFR-3), 163*o*
 tirosina quinasa, 299, 440*o*
 transmembrana tirosina quinasa, 163*o*
- Receso tubotimpánico, 341, 372
- Regulación molecular
 del desarrollo
 cardíaco, 209
 del conducto genital, 315, 316*f*
 de las extremidades, 170, 172*f*
 facial, 346
 de la médula espinal, 410, 410*f*
 muscular, 181
- Relieve epicardiaco, 344*f*, 346
- Retardo mental, 432*o*
- Rete testis, 312, 312*f*
- Reticulo estrellado, 365
- Retin A, 126*o*
- Retina, 381
 porción
 ciega de la, 382
 ciliar de la, 382, 384, 386*f*, 387*f*
 iridea de la, 382
 óptica de la, 381
- Retinoblastoma familiar, 58*o*
- Retinoides, 126*o*
- Riñón, 294
 ascenso de, 301, 304*f*
 displásico multiquístico, 300*o*
 función de, 305
 en herradura, 302*o*, 305*f*
 localización anormal de, 301*o*, 305*f*
 mesonefros, 294, 296*f*, 297*f*
 metanefros, 295, 296, 298*f*
 pélvico, 302*o*, 305*f*
 poliquístico congénito, 301*o*, 302*f*
 posición de, 301, 304*f*
 pronefros, 294, 295*f*, 296*f*
 regulación molecular del desarrollo, 299, 300*f*
 tumores y defectos de, 300*o*, 302*f*, 303*f*
- Robin, secuencia de, 349*o*
- Rombocéfalo, 398, 413
- Rombómeros, 100, 347, 425
- Rotación invertida del asa intestinal, 287*o*
- RL-486, 39*o*
- Rubéola, 120
 virus causante, 217*o*
- S**
- Saco(s)
 aórtico, 232, 233*f*
 fondo
 de Douglas, 56*o*, 57*f*
 uterorrectal, 318
 vesicouterino, 318
 lagrimal, 355
 vitelino, 262
 definitivo, 53, 53*f*, 54*f*
 primitivo, 50
 secundario, 53, 53*f*, 54*f*
 terminales, 256
- Sáculo, 370
- Sangre y vasos sanguíneos en el periodo
 embrionario, 94, 94*f*, 95*f*
- Sawyer, síndrome de, 325*o*
- Schwann, células de, 408
- Secreción de insulina, 277
- Secuencia(s)
 de DiGeorge, 351*o*
 de lateralidad, 75*o*, 210*o*
 de Potter, 301*o*
 de Robin, 349*o*
- Segmentación, 40, 41*f*
 comienzo de, 39
- Segmento(s)
 broncopulmonares, 256
 cervicales, 198
 intermaxilar, 357, 359*f*
- Segunda división meiótica, reanudación, 38
- Segundo cuerpo polar, 38
- Senos(s)
 coronario, 210, 211*f*
 paranasales, 364
 pericárdico transverso, 204, 206*f*
 uracal, 308*o*
 urogenital, 288, 290*f*, 306, 307*f*
 venoso, 210
 desarrollo de, 210, 211*f*, 212, 212*f*
- Septum
 primum, 214
 secundum, 214, 215*f*
 spurium, 212, 212*f*
- Ser-2, 171
- Seudohermafroditas, 326*o*, 327*o*
- Seudohermafroditismo
 femenino, 326*o*, 327*f*, 327*o*
 masculino, 328*o*
- Sextillizos, 147
- Siameses, gemelos, 149*o*, 151*f*
- Sífilis, 120
- Simpodactilia, 175*o*
- Sinapsis, 5
- Sincitiotrofoblasto, 48, 49*f*, 54
- Síndrome(s), 117
 de abdomen en uva pasa, 186*o*, 188*f*
 adrenogenital, 327*f*, 327*o*
 alcohólico fetal (SAF), 122, 123*f*
 de Angelman, 14*o*, 15*f*
 coloboma renal, 388*o*
 corazón-mano, 217*o*
 de cranosinostosis-aplasia radial, 175*o*
 de Denys-Drash, 300*o*
 de DiGeorge, 217*o*
 de dificultad respiratoria, 259*o*
 de Down, 9*o*, 10*f*, 11*f*, 217*o*, 432*o*
 de los genes contiguos, 14*o*
 de Goldenhar, 217*o*, 350*f*, 351*o*
 de la hidantoína fetal, 121
 de Holt Oram, 217*o*
 de insensibilidad a los andrógenos, 328*f*, 328*o*
 de Kartagener, 74*o*
 de Klinefelter, 12*o*, 13*f*, 325*o*, 432*o*

Síndrome(s) (cont.)

- mano-pie-genital, 175o
- de maullido de gato, 14o
- de microdeleción, 14o
- de Miller-Dieker, 15o
- de Prader-Willi, 15o, 16f
- de Sawyer, 325o
- de Smith-Lemli-Opitz, 430o
- de Treacher Collins, 349o, 350f
- del triple X, 13o
- velocardiofacial (Shprintzen), 15o
- de WAGR, 300o
- del X frágil, 15o, 58o
- Simoftalmía, 389f, 390o
- Sinus venarum, 216
- Sinusoides, 50
- hepáticos, 240, 241f
- Sirenomelia, 73f, 74o
- Sistema
 - cardiovascular
 - asa cardíaca, formación del, 206, 207f, 208, 208f, 209f
 - campo cardiogénico, establecimiento del, 201, 202f
 - desarrollo vascular
 - arterial, 232, 233f, 234, 235f, 236f
 - venoso, 239, 240f, 241f, 242f
 - linfático, 248
 - nacimiento, cambios circulatorios en el, 246, 247f
 - fetal, 245, 245f
 - regulación molecular del desarrollo cardíaco, 209
 - seno venoso, desarrollo del, 210, 211f, 212, 212f
 - sistema de conducción del corazón, formación del, 231
 - tabiques cardíacos, formación de los, 213, 213f, 215f, 216f
 - tubo cardíaco, formación y posición del, 201, 203f, 204, 204f, 205f, 206f
 - circulatorio intraembrionario, 76
 - esquelético, 157, 158f
 - columna vertebral, 177, 178f
 - defectos en, 178o, 179f
 - costillas, 179
 - cráneo, 157
 - neurocráneo, 157
 - viscerocráneo, 161, 162f
 - esternón, 179
 - extremidades, crecimiento y desarrollo, 167, 168f, 169f, 170f
 - genes asociados con defectos en, 166o
 - linfático, 248
 - muscular, 181
 - defectos congénitos y, 186o, 188f
 - derivados de los precursores de células musculares, 184, 184f
 - músculo(s)
 - de la cabeza, 185, 185o
 - cardíaco, 189
 - estriado esquelético, 181, 182f, 183f
 - de las extremidades, 185, 186f, 187f
 - liso, 189
 - patrones del, 183

- regulación molecular del desarrollo del, 181
- nervioso
 - autónomo, 436
 - parasimpático, 440
 - simpático, 436, 437f, 438
 - central, 398, 399f, 400f, 401f, 402f
 - autónomo, 436
 - parasimpático, 440
 - simpático, 436, 437f, 438
 - encéfalo, 413
 - cerebro
 - anterior, 402f, 414f, 419, 423, 426f
 - medio, 416, 417, 419f
 - posterior, 411f, 413, 414f
 - médula espinal, 399, 403f, 404f, 405, 405f, 406f, 407f, 408f, 409f, 410f
 - nervios craneales, 414f, 435, 435f, 436o, 437o
 - placas
 - alares, 400
 - del piso y del techo, 401
 - regulación molecular del desarrollo de la médula espinal, 410, 410f
 - parasimpático, 440
 - simpático, 436, 437f, 438
- tegumentario
 - glándulas mamarias, 395, 396f
 - anomalías de, 396f, 396o
 - pelo, 394, 395f
 - anomalías de distribución en, 395o
 - células, 370
 - lanugo, 111, 394
 - piel, 392
 - dermis, 393
 - epidermis, 392, 393f
 - queratinización de, 393o, 394f
- Sitios frágiles, 15o
- Situs inversus, 74o, 210o
- Smith-Lemli-Opitz, síndrome de, 430o
- Somatomamotrofina, 141
- Somitas, 157, 181, 334
- occipitales, 351
- regulación molecular de la diferenciación de, 92, 92f
- Somitómeros, 89, 157, 181, 334
- Sonic hedgehog (erizo sónico) (shh), 63, 92, 171, 173, 347
- Sordera, 379o
- congénita, 379o
- Subcorion, 393
- Surco(s)
 - bulboventricular, 208
 - hipotalámico, 420
 - interdigitales, 103, 104f, 105f
 - nasolagrimal, 355, 357f
 - neural, 83f, 84, 84f
 - terminal, 351
 - uretral, 322
- Surfactante, 258
- importancia de, para la supervivencia del infante prematuro, 259o
- Sustancia
 - blanca de la médula espinal, 399, 405f
 - propia, 385

T

Tabique(s)

- aórtico pulmonar, 223
- cardíacos, formación, 213, 213f, 215f, 216f
- del cono, 225, 225f
- deciduales, 134, 139f
- escrotal, 322f, 323
- formación del
 - en la aurícula común, 212f, 214, 215f
 - en el canal aurículoventricular, 216, 218f
 - en el cono arterial, 223, 224f, 225f, 226f, 227f
 - en el tronco arterioso, 223, 224f, 225f, 226f, 227f
 - en ventrículos, 223, 227f
- interventricular muscular, 223, 227f
- traqueoesofágico, 252, 265, 265o
- urorectal, 289, 306, 306f
- Tálamo, 420
- Talidomida y defectos congénitos, 118, 121, 175o, 217o
- Teca
 - externa, 20
 - folicular, 20
 - interna, 20
- Tejido
 - pancreático accesorio, 278o
 - paratiroideo, defectos en, 347o
- Tela coroidea, 414
- Telencéfalo, 398, 420f, 422, 423, 424f, 425f
- Tensor del tímpano, 374
- Teoría cromosómica de la herencia, 3, 5f, 6f, 7f
- Terapia con insulina, 124
- Teratogénesis
 - asociada con gastrulación, 73f, 73o, 74o
 - mediadores masculinos, 125
- Teratógenos, 118
- Teratología, 116, 118
- Teratomas sacrococigéos, 74f, 75o
- Testículo, 312, 312f, 313f
- descenso de, 328, 329f, 330, 331f
- Testosterona, 312, 315
- Tetracelinas y anomalías del diente, 367o
- Tetralogía de Fallot, 214o, 229f, 230o
- Timo, 343, 344f
- ectópico, defectos en, 347o
- Tímpano, 343, 346, 376, 377f
- Tiroxina, 353
- Toracópagos, 149o, 150f
- Tórax
 - cavidad del, 195, 196f
 - músculo transverso, 184
- Toxoplasmosis, 120
- infección fetal por, 432o
- Trabéculas craneales, 160
- Transferencia intratubaria de cigotos (ZIFT), 40o
- de gametos (GIFT), 40o
- Transposición de los grandes vasos, 230o, 231f
- Tráquea, 254, 255f, 256f
- Traslación
 - balanceada, 9o, 10f
 - no balanceada, 9o, 10f
- Trastornos del desarrollo neural relacionados con el alcohol, 122

- Treacher Collins, síndrome de, 349o, 350f
- Trígono, 306
- Trilizos, 147
- Trimetadiona, 121
- defectos congénitos y, 121
- Trisomía, 8o
- Trisomía 13, 9o, 12f
- Trisomía 18, 9o, 12f
- Trisomía 21, 9o, 10f, 11f, 432o
- Triyodotironina, 353
- Trofoblasto, 41, 42, 42f
- cambios en, 132, 133f, 134f
- desarrollo ulterior del, 75, 75f, 76f, 77f
- Trompa de Eustaquio, 341, 373, 376f, 377f
- Tronco arterioso, 206
- formación del tabique en, 223, 224f, 225f, 226f, 227f
- persistente, 230f, 230o
- Tubérculo
 - genital, 321
 - impar, 351, 352f
 - mamilar, 420
- Tubo
 - cardíaco, formación y posición del, 201, 203f, 204, 204f, 205f, 206f
 - neural, 85, 398
 - defectos de, 411f, 411o, 412f
- Túbulo(s)
 - contorneado
 - distal, 296, 299f
 - proximal, 296, 299f
 - epigenitales, 317
 - paragenitales, 317, 317f
 - seminíferos, 23, 312
- Tumor(es)
 - asociados con la gastrulación, 74f, 75o
 - renal, 300o, 302f, 303f
 - de Wilms, 58o, 300o
- Túnica
 - albugínea, 312, 312f, 313f
 - vaginalis, 329f, 330
- Turner, síndrome de, 7o, 13o, 14f, 325o, 326f
- Turnicefalia, 163o, 165f

U

- Unidades excretoras, 296, 299f
- Unión
 - amnioectodérmica, 142
 - aurículoventricular, 206
- Uraco, 306, 307f
- fístula del, 308o
- quiste del, 308o
- seno del, 308o
- Uretra, 306, 307, 307f
- peniana, 322f, 323
- Útero
 - arqueado, 320f, 320o
 - bicorne, 320f, 320o
 - defectos, 320f, 320o
 - didelfo, 320f, 320o
 - duplicación, 320o
 - en etapa de implantación, 43, 44f, 45, 45f
 - ligamento redondo, 331

Utrículo, 370
 Úvula fisurada, 359o, 363f

V

VACTERL (Anomalías Vertebrales, Anales, Cardíacas, Traqueoesofágicas, Renales, y de los miembros), 117, 252o
 Vagina, 318, 319f, 320o
 cúpula vaginal, 318
 defectos de, 320f, 320o
 Vaina
 neurilema, 408
 radicular epitelial, 365f, 366
 Válvulas)
 del agujero oval, 214
 aórtica
 atresia, 231o
 estenosis, 231o, 232f
 auriculoventriculares, 217, 220f
 bicúspide, 217
 estenosis, 231f, 231o, 232f
 aórtica, 231o, 232f
 mitral, 217
 semilunares, 226, 227f, 228f
 tricúspide, 217
 atresia de la, 221o, 223f
 venosas, 212, 212f
 izquierda, 212, 212f
 Varicela, 120
 Vasectomía, 39o
 Vasos coriónicos, 136
 Vejiga urinaria, 306, 306f, 307f
 defectos de, 308f, 308o, 309f
 extrofia de, 308o, 309f, 323o
 Vello(s)idad(es)
 de anclaje, 76, 78f
 libres (terminales), 76, 78f
 placentaria definitiva, 76
 primarias, 53, 53f, 54f, 75, 75f
 secundaria, 75, 75f
 terciaria, 76
 troncales, 76, 78f
 Vena(s)
 ácigos, 242f, 243
 cardinal(es), 195, 241, 242f
 común, 210, 211f
 cava
 inferior
 ausencia de, 242f, 243o, 244f
 duplicación, 243o, 244f
 válvula, 212, 212f
 superior, 243
 duplicación, 243o, 244f
 izquierda, 243o, 244f
 intercostal superior izquierda, 242, 242f
 mesentérica superior, 240, 241f
 oblicua de la aurícula izquierda, 210, 211f

 ontalomesentérica, 210, 211f, 239
 porta, 240, 241f
 pulmonar, 215, 216f
 sacrocardinales, 242
 subcardinales, 242
 supracardinales, 242
 umbilical, 210, 211f, 239, 240, 241f
 vitelina, 210, 211f, 239, 240, 241f
 Ventriculos
 laríngeos, 254
 labiales, formación de, 223, 227f
 Vértex caseosa, 111, 393
 Vesícula(s)
 biliar, 272f, 274
 anomalías de, 276f, 276o
 duplicación de, 276f, 276o
 cerebrales, 87
 óticas o auditivas, 88, 370, 372f
 seminal, 317
 telencefálica, 430o, 431f
 Vestíbulo, 322f, 325, 325f
 Vitamina
 A, embriopatía por, 122, 126o
 D, deficiencia de, y anomalías del diente, 367o
 Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), 120
 Viscerocráneo, 157, 161, 162f

W

WAGR, síndrome de, 300o
 Warfarina y defectos congénitos, 121
 Wilms, tumor de, 58o, 300o
 Winslow, agujero epiploico de, 273
 Wnt-3a, 81
 Wnt-7a, 171
 WNT4, 300
 WT1, 299

X

X frágil, síndrome del, 15o, 58o

Y

Yunque, 161, 336, 373

Z

Zona
 de actividad polarizante (ZAP), 171
 marginal posterior, 63
 pelúcida, 20, 21f
 penetración de, 34f, 35f, 37
 de progreso, 168, 171